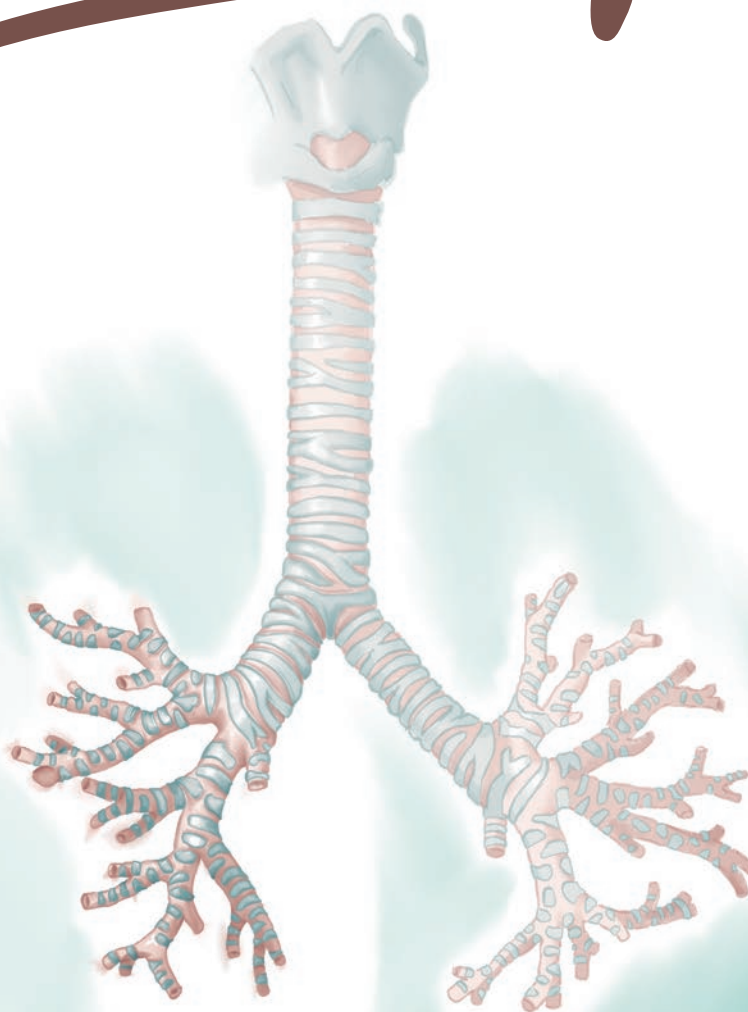


# Neumología



## Coordinador

Jorge Castelao Naval

## Autores

Jorge Castelao Naval  
Miguel Jiménez Gómez  
Juan Margallo Iribarnegaray

Beatriz Martín García  
Rosa Mariela Mirambeaux Villalona  
Cristina Sánchez Díaz

## Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

# Índice

|                                                                             |           |                                                                                      |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>01. Recuerdo anatómico</b> .....                                         | <b>1</b>  | <b>07. Asma</b> .....                                                                | <b>47</b> |
| <i>Juan Margallo Iribarnegaray y Jorge Castela Naval</i>                    |           | <i>Beatriz Martín García y Juan Margallo Iribarnegaray</i>                           |           |
| 1.1. División de la vía aérea.....                                          | 2         | 7.1. Definición.....                                                                 | 48        |
| 1.2. Estructura íntima de las vías respiratorias inferiores.....            | 2         | 7.2. Epidemiología.....                                                              | 48        |
| 1.3. Vasos pulmonares.....                                                  | 4         | 7.3. Patogenia.....                                                                  | 48        |
| <b>02. Síntomas cardinales y exploración del aparato respiratorio</b> ..... | <b>5</b>  | 7.4. Factores de riesgo.....                                                         | 49        |
| <i>Beatriz Martín García y Cristina Sánchez Díaz</i>                        |           | 7.5. Fisiopatología.....                                                             | 51        |
| 2.1. Historia clínica.....                                                  | 6         | 7.6. Clínica.....                                                                    | 51        |
| 2.2. Inspección del tórax.....                                              | 6         | 7.7. Diagnóstico.....                                                                | 51        |
| 2.3. Técnicas de exploración del aparato respiratorio.....                  | 7         | 7.8. Tratamiento.....                                                                | 53        |
| <b>03. Malformaciones</b> .....                                             | <b>11</b> | 7.9. Asma y embarazo.....                                                            | 59        |
| <i>Miguel Jiménez Gómez y Juan Margallo Iribarnegaray</i>                   |           | <b>08. Bronquiectasias. Bronquiolitis</b> .....                                      | <b>61</b> |
| 3.1. Malformaciones pulmonares.....                                         | 12        | <i>Jorge Castela Naval y Beatriz Martín García</i>                                   |           |
| 3.2. Malformaciones de la pared torácica.....                               | 13        | 8.1. Bronquiectasias.....                                                            | 62        |
| <b>04. Fisiología y fisiopatología</b> .....                                | <b>15</b> | 8.2. Bronquiolitis.....                                                              | 63        |
| <i>Jorge Castela Naval y Rosa Mariela Mirambeaux Villalona</i>              |           | <b>09. Enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas</b> .....                     | <b>65</b> |
| 4.1. Introducción.....                                                      | 16        | <i>Juan Margallo Iribarnegaray, Miguel Jiménez Gómez y Cristina Sánchez Díaz</i>     |           |
| 4.2. Ventilación pulmonar.....                                              | 16        | 9.1. Definición y clasificación.....                                                 | 66        |
| 4.3. Circulación pulmonar.....                                              | 21        | 9.2. Neumonías intersticiales idiopáticas.....                                       | 67        |
| 4.4. Intercambio gaseoso.....                                               | 22        | 9.3. Enfermedad intersticial asociada a las enfermedades sistémicas autoinmunes..... | 71        |
| <b>05. Insuficiencia respiratoria</b> .....                                 | <b>29</b> | 9.4. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans.....                            | 71        |
| <i>Rosa Mariela Mirambeaux Villalona y Beatriz Martín García</i>            |           | 9.5. Linfangiomiomatosis.....                                                        | 72        |
| 5.1. Síndrome de distrés respiratorio agudo.....                            | 30        | 9.6. Proteinosis alveolar.....                                                       | 73        |
| 5.2. Ventilación mecánica.....                                              | 31        | 9.7. Afectación pulmonar en la amiloidosis.....                                      | 74        |
| <b>06. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b> .....                    | <b>35</b> | 9.8. Afectación pulmonar por fármacos.....                                           | 74        |
| <i>Rosa Mariela Mirambeaux Villalona y Miguel Jiménez Gómez</i>             |           | 9.9. Enfermedades por inhalación de polvos.....                                      | 76        |
| 6.1. Concepto.....                                                          | 36        | 9.10. Eosinofilias pulmonares.....                                                   | 80        |
| 6.2. Epidemiología.....                                                     | 36        | 9.11. Vasculitis pulmonares.....                                                     | 82        |
| 6.3. Etiología.....                                                         | 36        | 9.12. Síndromes de hemorragia alveolar difusa.....                                   | 83        |
| 6.4. Patogenia y anatomía patológica.....                                   | 38        | 9.13. Sarcoidosis.....                                                               | 85        |
| 6.5. Fisiopatología.....                                                    | 38        | <b>10. Enfermedades vasculares pulmonares</b> .....                                  | <b>91</b> |
| 6.6. Clínica.....                                                           | 39        | <i>Jorge Castela Naval y Miguel Jiménez Gómez</i>                                    |           |
| 6.7. Diagnóstico.....                                                       | 40        | 10.1. Hipertensión pulmonar.....                                                     | 92        |
| 6.8. Tratamiento.....                                                       | 41        | 10.2. Enfermedad tromboembólica venosa.....                                          | 95        |
| 6.9. Pronóstico.....                                                        | 45        |                                                                                      |           |



|                                                                 |            |                                                                  |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>11. Enfermedades de la pleura.....</b>                       | <b>105</b> | <b>14. Trastornos de la ventilación y apnea del sueño .....</b>  | <b>135</b> |
| <i>Jorge Castelao Naval y Rosa Mariela Mirambeaux Villalona</i> |            | <i>Rosa Mariela Mirambeaux Villalona y Beatriz Martín García</i> |            |
| 11.1. Derrame pleural .....                                     | 106        | 14.1. Regulación de la ventilación .....                         | 136        |
| 11.2. Neoplasias pleurales primarias.....                       | 110        | 14.2. Síndromes de hipoventilación.....                          | 136        |
| 11.3. Neumotórax.....                                           | 111        | 14.3. Síndromes de hiperventilación .....                        | 139        |
| <b>12. Enfermedades del mediastino y del diafragma.....</b>     | <b>113</b> | 14.4. Apnea obstructiva del sueño.....                           | 139        |
| <i>Miguel Jiménez Gómez y Juan Margallo Iribarnegaray</i>       |            | 14.5. Apnea central del sueño.....                               | 142        |
| 12.1. Enfermedades del mediastino.....                          | 114        | <b>15. Trasplante de pulmón.....</b>                             | <b>145</b> |
| 12.2. Enfermedades del diafragma.....                           | 116        | <i>Beatriz Martín García y Miguel Jiménez Gómez</i>              |            |
| <b>13. Neoplasias pulmonares.....</b>                           | <b>119</b> | 15.1. Introducción.....                                          | 146        |
| <i>Jorge Castelao Naval y Beatriz Martín García</i>             |            | 15.2. Indicaciones y contraindicaciones .....                    | 146        |
| 13.1. Tumores malignos.....                                     | 120        | 15.3. Manejo postrasplante .....                                 | 147        |
| 13.2. Tumores pulmonares metastásicos.....                      | 131        | <b>Bibliografía.....</b>                                         | <b>148</b> |
| 13.3. Nódulo pulmonar solitario.....                            | 131        |                                                                  |            |
| 13.4. Otros tumores.....                                        | 133        |                                                                  |            |







# Recuerdo anatómico

## Orientación MIR

Este tema es poco importante. Con el estudio de los conceptos clave se conoce lo fundamental del mismo.

## Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas

## Conceptos clave

- El tracto respiratorio inferior se divide en zona de conducción (desde la tráquea hasta el bronquíolo terminal), zona de transición (bronquiolos respiratorios) y zona respiratoria (conductos alveolares y sacos alveolares).
- El volumen de la zona de conducción se denomina espacio muerto anatómico y ocupa 150 mL.
- El acino pulmonar es la zona de parénquima distal a un bronquíolo terminal.
- El surfactante se produce por los neumocitos tipo II y la hipoxemia o la ausencia de perfusión impiden su síntesis.
- Las arterias bronquiales proceden de la aorta y de las intercostales, e irrigan la zona de conducción.
- Las venas bronquiales con sangre venosa drenan en las venas pulmonares y causan el *shunt* fisiológico.
- Las arterias pulmonares se dividen de la misma forma que los bronquios e irrigan la zona respiratoria (alvéolos).

## 1.1. División de la vía aérea

La función principal del aparato respiratorio es el **intercambio gaseoso**. Para ello, son necesarias unas estructuras anatómicas dispuestas de tal forma que sean capaces de **poner en íntimo contacto aire y sangre** para que sea posible la difusión de gases.

El aparato respiratorio se diferencia, a nivel del cartílago cricoides, en **dos porciones**:

- **Tracto respiratorio superior.** Comprende fosas nasales, faringe y laringe. La faringe es rica en glándulas linfáticas. La laringe está constituida fundamentalmente por cartílagos y tiene gran importancia, ya que contiene las cuerdas vocales. La apertura instantánea de las cuerdas vocales y de la glotis tras un aumento de la presión intratorácica produce la tos, que es uno de los mecanismos de defensa más importantes del aparato respiratorio.
- **Tracto respiratorio inferior.** Comienza en la tráquea y termina en los sacos alveolares. Se pueden distinguir varias zonas (**Figura 1.1**).
  - Zona de conducción.
  - Zona de transición.
  - Zona respiratoria.

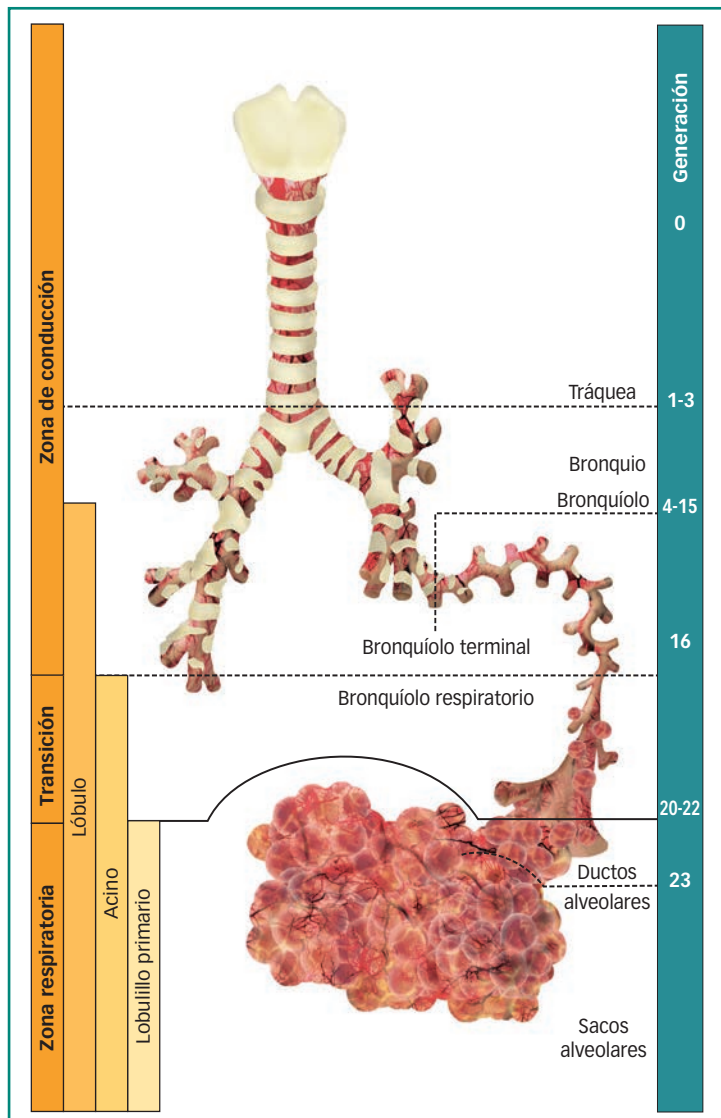


Figura 1.1. División del tracto respiratorio inferior.

### ■ Zona de conducción

Incluye la tráquea, que a nivel de la carina se divide en los bronquios principales derecho e izquierdo, los bronquios lobares, segmentarios, los bronquíolos (bronquios de un diámetro inferior a 2 mm), los bronquíolos lobulillares (se originan a partir del primer bronquiolo tras unas cuatro divisiones y ventilan los lobulillos secundarios) y los terminales (de cada bronquiolo lobulillar se originan unos cuatro o cinco bronquíolos terminales).

Todas estas divisiones constituyen las 16 primeras generaciones. El volumen de aire contenido en esta zona se denomina **espacio muerto anatómico**, pues en ella no se da el intercambio de gases, y tiene un volumen aproximado de 150 mL.

### ■ Zona de transición

La zona de transición está constituida por los bronquíolos respiratorios (generaciones 17, 18 y 19), en cuyas paredes aparecen ya algunos alvéolos. Participa de las funciones de **conducción y de intercambio de gases**.

### ■ Zona respiratoria

La zona respiratoria está formada por los conductos, los sacos alveolares y los alvéolos (generación 20 a 23). Es la zona donde **se produce el intercambio gaseoso**.

Una vez descritas las divisiones de la **vía aérea inferior**, es posible distinguir **varias unidades**: acino, lobulillo primario y lobulillo secundario. El **acino** es la unidad anatómica situada distal al bronquiolo terminal. El **lobulillo primario** lo forman todos los conductos alveolares distales a un bronquiolo respiratorio y el **lobulillo secundario** es la mínima porción del parénquima pulmonar rodeada de tabiques de tejido conjuntivo e independiente de los lobulillos vecinos. Todas estas dicotomías se realizan en los primeros años de vida.

La circulación del aire a través de los conductos se determina por las **diferencias de presión** que se generan entre el exterior y los alvéolos durante los movimientos respiratorios. En la **inspiración**, la presión intrapulmonar es menor que la atmosférica y permite la entrada de aire, y, en la **expiración**, ocurre lo contrario.

El flujo de aire es turbulento en las vías de mayor calibre (tráquea y bronquios principales), laminar en las vías más finas, y mixto en los conductos intermedios.

## 1.2. Estructura íntima de las vías respiratorias inferiores

### ■ Tráquea y bronquios

Tienen **estructuras histológicas análogas**, pero su disposición varía desde la tráquea hasta los bronquios más periféricos. La pared consta de **tres componentes** principales:



- **Mucosa.** Está formada por el epitelio, la membrana basal y el corion. El epitelio es pseudoestratificado y consta de células ciliadas, células con microvellosidades sin cilios, células caliciformes mucosas y serosas, células basales, células indiferenciadas y algunas células de Kulchitsky.

Todas ellas se apoyan en la membrana basal (Figura 1.2).

Las **células basales** no afloran a la superficie y de ellas derivan todos los demás tipos. Las **células caliciformes**, productoras de una mínima cantidad de moco bronquial, disminuyen progresivamente hacia la periferia y no existen en los bronquiolos respiratorios.

Las **células ciliadas** se caracterizan por tener su superficie recubierta de cilios. La mucosa epitelial se recubre de forma discontinua por el moco bronquial, que consta de dos capas:

- Una **capa superficial más densa**, en forma de gel, donde se depositan las partículas extrañas inhaladas y los *detritus* celulares.
- Una **capa mas profunda y fluida**, en forma de sol, en la que los cilios baten de modo sincrónico.

Por debajo de la membrana basal se localiza el **corion**, que constituye un laxo entramado de colágeno, fibras elásticas y reticulares, vasos, nervios y distintos tipos celulares (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos y células plasmáticas).

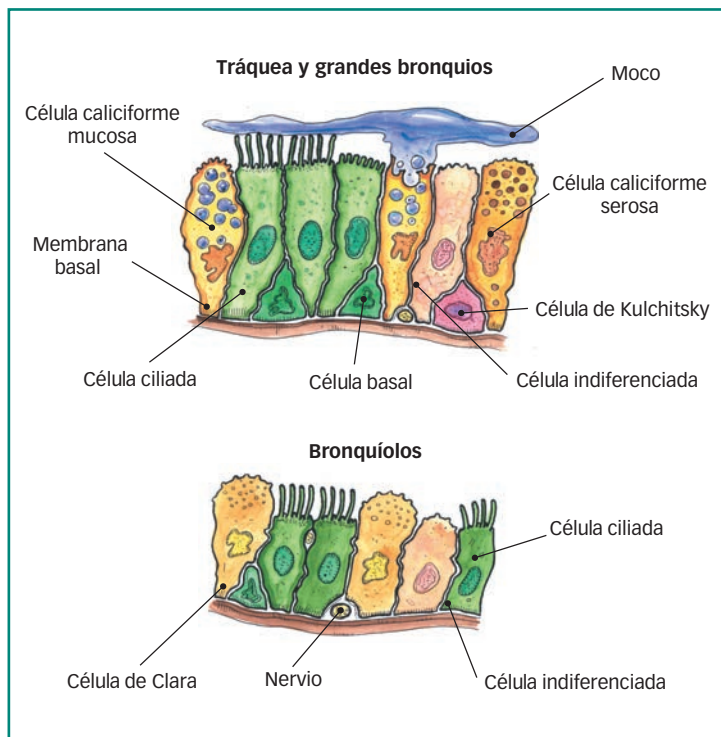


Figura 1.2. Epitelio de vías aéreas.

- **Submucosa.** Contiene las glándulas productoras de moco (constituidas por células mucosas, serosas, un canal colector y un canal excretor ciliado que se abre a la luz bronquial), que producen la mayoría del moco bronquial. Las glándulas disminuyen progresivamente hacia la periferia (igual que las células caliciformes).
- **Fibrocartilago.** Se encuentra en la parte externa de la submucosa, en la tráquea y los bronquios principales. Tiene una disposición en forma de arcos de herradura y el músculo une los dos extremos posteriores de los cartílagos.

A partir de los bronquios lobares, los cartílagos no forman anillos continuos, sino placas aisladas unidas por fibras musculares; y, a medida que los bronquios se ramifican, las placas son más escasas.

## Bronquiólos

A partir de los bronquiolos respiratorios, el epitelio es cuboideo. Estos bronquiólos no poseen células caliciformes. Los bronquiólos no tienen cartílago ni glándulas mucosas y contienen unas **células** denominadas **de Clara**, de forma columnar baja, que hacen prominencia en la luz bronquiolar. Estas células producen el componente fluido del moco bronquial y el llamado surfactante bronquiolar (puede encontrarse una pequeña cantidad en los grandes bronquios).

Las células ciliadas aún se encuentran en los bronquiólos respiratorios, pero desaparecen antes de los alvéolos.

## Alvéolos

La pared alveolar se compone de líquido de revestimiento epitelial, epitelio alveolar, membrana basal alveolar, intersticio, membrana basal capilar y endotelio capilar.

El **epitelio alveolar** es escamoso y está formado por varios tipos de células. La mayoría son los neumocitos tipo I (95%) y entre estos se encuentran los neumocitos tipo II o granulados, que son células cuboideas. Se cree que los neumocitos tipo I no son capaces de reproducirse.

Los neumocitos tipo II son células secretoras cuya misión principal es la producción de surfactante, que impide el colapso alveolar en la espiración.

Sumergidos en el surfactante están los macrófagos, con capacidad fagocitaria. Los alvéolos se comunican entre sí por los poros de Kohn. El surfactante está compuesto de fosfolípidos (el principal es dipalmitoil lecitina), apoproteínas surfactantes e iones calcio. Los fosfolípidos producen una disminución en la tensión superficial, por lo que se dice que el surfactante es un tensioactivo. Estos fosfolípidos están dispuestos como una lámina en la superficie alveolar pero, para que se extiendan adecuadamente, es necesaria la presencia del calcio y las apoproteínas. Por todo ello, el surfactante aumenta la distensibilidad pulmonar e impide el colapso alveolar. Su síntesis es detectable en líquido amniótico desde la semana 34 de gestación.

Si hay una alteración del epitelio alveolar (de los neumocitos tipo II), un defecto de perfusión o una hipoxemia mantenida, disminuye su producción, que comporta el mecanismo implicado en los cuadros de distrés respiratorio del lactante y del adulto.

La **membrana basal** está formada por colágeno tipo IV y lipoproteínas (fibronectina). Existen dos: la del endotelio vascular y la del epitelio alveolar. Entre ambas membranas existe un espacio, es el **tejido intersticial**, con fibras colágenas de tipo I y III (relación 2:1 para el tipo I), fibras elásticas y células, como fibroblastos.

Por último, en el interior de los alvéolos está el **líquido de revestimiento epitelial**, que contiene sustancia tensioactiva, fibronectina e inmunoglobulinas. Unidos de forma laxa a las células del epitelio alveolar, o libres en la luz, se encuentran los macrófagos alveolares, los linfocitos y un pequeño número de polimorfonucleares. Estas capas (epitelio alveolar, endotelio vascular, membranas basales, intersticio y líquido de revestimiento) constituyen la membrana de intercambio gaseoso, de una delgadez extraordinaria.

### 1.3. Vasos pulmonares

El pulmón **recibe sangre no oxigenada** de las arterias pulmonares y sangre oxigenada de la circulación bronquial.

Las arterias bronquiales proceden de la aorta y de las intercostales e irrigan la tráquea inferior y los bronquios hasta los bronquiólos respiratorios.

La **arteria pulmonar** se divide, debajo del cayado aórtico, en **dos ramas, derecha e izquierda**, que acompañan a los bronquios y se ramifican de modo similar a ellos hasta los bronquiólos terminales y, a partir de ahí, las arterias se distribuyen y expanden para irrigar el lecho capilar alveolar. El diámetro de las arterias pulmonares es similar al de los bronquios acompañantes.

La sangre oxigenada de los capilares se recoge por las vénulas pulmonares, que confluyen entre sí y transcurren entre los lobulillos y los lóbulos pulmonares, formando las **cuatro venas pulmonares** (dos derechas y dos izquierdas) que desembocan en la aurícula izquierda. Las **venas bronquiales** drenan directamente en las venas pulmonares. Es la causa del *shunt* fisiológico.

Las arterias pulmonares y sus ramas son mucho más distensibles que las sistémicas, y sus paredes son muy finas, pues contienen escasas fibras de músculo liso. Las arteriolas poseen una capa muscular única y son los vasos que más contribuyen a la resistencia vascular. Dentro de las paredes alveolares no existen vasos linfáticos, pero sí en el tejido conjuntivo pleural, paredes de venas, arterias y vías aéreas.



# Síntomas cardinales y exploración del aparato respiratorio

## Orientación MIR

En el MIR este tema tiene una creciente importancia: es primordial conocer la auscultación en las diferentes patologías y las técnicas exploratorias básicas.

## Preguntas MIR

- MIR 23-24, 128
- MIR 21-22, 131
- MIR 19-20, 134
- MIR 18-19, 154
- MIR 17-18, 146
- MIR 16-17, 153-CD
- MIR 15-16, 20; MIR 15-16, 125
- MIR 14-15, 65
- MIR 13-14, 141
- MIR 12-13, 56

## Conceptos clave

- ⦿ El estridor es un sonido inspiratorio que sugiere obstrucción de la vía aérea superior.
- ⦿ La presencia de respiración bronquial implica permeabilidad de la vía aérea.
- ⦿ La respiración bronquial, el aumento de los sonidos vocales y los crepitantes son signos de condensación.

## 2.1. Historia clínica

Los **síntomas cardinales** de enfermedad respiratoria son:

- **Tos.** Puede ser seca o productiva si se acompaña de producción de esputo, en cuyo caso se debe interrogar por las características del mismo. La tos seca se clasifica atendiendo a su duración en:
  - **Aguda.** Dura menos de 3 semanas, suele asociarse a un evento agudo fácilmente identificable como infección respiratoria, inhalación de humos o tóxicos y aspiración de cuerpo extraño.
  - **Subaguda.** Dura entre 3 y 8 semanas y habitualmente es la secuela de una traqueobronquitis vírica. Es lo que se conoce como síndrome posviral o hiperreactividad bronquial transitoria posinfecciosa.
  - **Crónica.** Persiste más allá de 8 semanas. En este caso, el diagnóstico incluye diferentes enfermedades respiratorias, cardiovasculares o infecciosas. Se debe prestar atención a los desencadenantes de tos.
- **Hemoptisis.** Es la expectoración de sangre procedente del aparato respiratorio. Puede provenir de cualquier lugar entre la glotis y los alvéolos, aunque es importante distinguirla de la epistaxis o de la hematemesis. Las causas son diversas.

A nivel mundial la causa más frecuente es infecciosa, por tuberculosis o secuelas de la misma como bronquiectasias **MIR 13-14, 141**; se puede originar en neumonías necrotizantes, abscesos, neumonías, bronquitis o exacerbación de bronquitis crónica; en nuestro medio, sin embargo, la causa más frecuente es el **carcinoma broncogénico**, sobre todo si es un tumor central. Otras posibles causas son el tromboembolismo pulmonar, la diátesis hemorrágica y el **más infrecuente sangrado alveolar**, que se debe sospechar si aparece la tríada hemoptisis, anemia (el hallazgo más constante) e infiltrados pulmonares.

Es raro que la hemoptisis que procede de vía aérea cause anemia. En función de la cuantía se llama hemoptisis masiva a la expectoración de 150 mL de sangre en 1 h o 600 mL en 24 h.

Hoy día se prefiere el término de **hemoptisis amenazante**, definida como aquella que pone en riesgo la vida del paciente, y depende del volumen del sangrado, la velocidad del mismo y la reserva cardiopulmonar del paciente. Son indicadores de riesgo el sangrado superior a 100 mL, la obstrucción de la vía aérea, la insuficiencia respiratoria o la inestabilidad hemodinámica. En este caso se debe prestar especial atención al mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea.

- **Dolor torácico.** Dado que el pulmón carece de terminaciones nerviosas para el dolor, la presencia de dolor torácico indica la afectación de otras estructuras, como la pleura, la pared torácica o el mediastino. El **dolor de carácter pleurítico** aumenta con los movimientos respiratorios, especialmente con la inspiración profunda y con la tos. La afectación de la pleura diafragmática puede producir dolor referido al hombro o a la pared anterior del abdomen. El dolor sordo, continuo, sugiere afectación de pared torácica o del mediastino.
- **Disnea.** Definida como vivencia subjetiva de dificultad para respirar, se produce cuando se da un desbalance entre las necesidades percibidas para respirar y el resultado que el sistema cardiocirculatorio aporta para cubrir esas necesidades. La descripción de la disnea por parte del paciente puede aportar pistas sobre su etiología:

- **Disnea con opresión precordial:** broncoconstricción, isquemia miocárdica.
- **Esfuerzo respiratorio, respiración trabajosa:** obstrucción de vías respiratorias, enfermedad neuromuscular.
- **Sed de aire, urgencia para respirar:** insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, obstrucción grave al flujo aéreo.
- **Imposibilidad de llenar el pecho de aire:** restricción parenquimatosa (fibrosis pulmonar) o extraparenquimatosa (enfermedades de la caja torácica).
- **Respiración pesada, rápida o acelerada:** mala condición física.
- **Disnea sin alteraciones cardiovasculares ni respiratorias:** puede darse en la anemia, la obesidad o las alteraciones de la función tiroidea.
- **Sibilancias.** Sonidos agudos, de timbre musical, generalmente más intensos durante la espiración, que se asocian a disnea y traducen obstrucción de las vías aéreas intratorácicas y, en ocasiones, se escuchan sin necesidad de fonendoscopio.
- **Estridor.** Al contrario que los anteriores, es un sonido ronco, inspiratorio, casi siempre originado en la vía aérea superior extratorácica (laringe o porción extratorácica de la tráquea) **MIR 12-13, 56**.
- **Acropaquias** ("dedos en palillo de tambor"). Constituyen un engrosamiento de las falanges distales de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conjuntivo. Entre el 75-80% de las veces se relacionan con las enfermedades pulmonares (**Tabla 2.1**).
- **Osteoartropatía hipertrófica.** Es un síndrome clinicoradiológico caracterizado por proliferación periostática de los huesos largos y, a menudo, cursa con artralgias o artritis.

| CAUSAS DE ACROPAQUIAS                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enfermedad pulmonar (75-80%)</b><br>• Carcinoma broncogénico<br><b>MIR 15-16, 125</b><br>• Mesotelioma<br>• Infecciones crónicas, tuberculosis, bronquiectasias, abscesos, empiema<br>• Fibrosis pulmonar<br>• Lesiones mediastínicas | <b>Hipertiroidismo</b><br><br><b>Hemoglobinopatías</b><br><br><b>Acropaquias unilaterales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aneurisma de aorta</li> <li>• Aneurisma de la subclavia</li> <li>• Tuberculosis apical</li> <li>• Pancoast</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Enfermedades cardíacas (10-15%)</b><br><b>MIR 16-17, 153-CD</b><br>• Cardiopatías congénitas cianóticas<br>• Endocarditis subaguda<br>• Fístula arteriovenosa pulmonar                                                                                    |
| <b>Trastornos digestivos (5-15%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Neoplasias digestivas</li> <li>• Linfoma intestinal</li> <li>• Malabsorción</li> <li>• Cirrosis</li> </ul>   | <b>Las formas hereditarias no están relacionadas con trastorno sistémico</b><br><br><b>Idiopáticas</b>                                                                                                                                                       |

Tabla 2.1. Causas de acropaquias.

## 2.2. Inspección del tórax

En la **Tabla 2.2** se expone un resumen de las alteraciones de la exploración torácica en diferentes situaciones **MIR 18-19, 154**.

La inspección del tórax permite identificar las siguientes alteraciones:

- La **contracción de los músculos cervicales durante la inspiración** sugiere aumento del trabajo de la respiración, que no puede realizarse plenamente por el diafragma, el principal músculo inspiratorio.
- **Tiraje intercostal.** Es una depresión de los espacios intercostales durante la inspiración. Implica la existencia de una presión intratorácica inspiratoria muy negativa (gran esfuerzo inspiratorio).





- **Respiración paradójica.** Consiste en la depresión inspiratoria de la pared abdominal, al contrario de lo que sucede en la respiración normal; en condiciones normales, el diafragma, al contraerse, se apoya en las vísceras abdominales y las desplaza hacia abajo; si el diafragma se fatiga o presenta debilidad por una enfermedad neuromuscular, este movimiento se invierte y el diafragma se deja llevar pasivamente hacia arriba cuando la presión intratorácica se vuelve más negativa durante la inspiración. Se observa mejor con el paciente en decúbito supino.
- **Signo de Hoover.** Se produce cuando un diafragma muy hipersuflado al contraerse provoca una depresión hacia adentro de la parte inferior de la parrilla costal durante la inspiración.
- Conviene **medir la frecuencia respiratoria** (normal entre 12 y 16 rpm) y las "excursiones de la caja torácica" con cada respiración; los pacientes hipoventiladores tienen excursiones torácicas escasas, con lo que casi todo el volumen corriente se emplea en movilizar aire del espacio muerto anatómico y la ventilación alveolar es muy escasa. La **respiración de Kussmaul**, con inspiraciones frecuentes y profundas, se asocia con cetoacidosis diabética. La **respiración periódica o de Cheyne-Stokes** consiste en una variación cíclica de la profundidad respiratoria que oscila entre la hiperpnea y la apnea, con una duración de cada ciclo de 2 a 3 min.

## ■ Percusión

La **percusión mate** implica la presencia de derrame pleural, condensación o atelectasia. La **percusión hipertimpánica** se da en la hiperinsuflación característica del enfisema o en el neumotórax **MIR 21-22, 131**.

## ■ Auscultación

Hay que distinguir los siguientes sonidos en la auscultación pulmonar:

- **Murmullo vesicular.** El ruido que se oye durante la entrada de aire en el pulmón se origina en la glotis, parte más estrecha del aparato respiratorio, y se transmite hacia el pulmón. Si este está sano, el sonido se denomina murmullo vesicular normal. El murmullo vesicular está disminuido o incluso ausente si hay obstrucción bronquial, enfisema, neumotórax o derrame pleural **MIR 19-20, 134; MIR 17-18, 146**. Si, por el contrario, existe condensación pulmonar, el murmullo vesicular normal cambia, es más agudo y se denomina ruido bronquial o soplo bronquial.
- **Ruidos añadidos:**
  - **Roncus/sibilancias.** Son sonidos de timbre alto (sibilancias) o grave (*roncus*) producidos por el paso de aire a través de vías aéreas estrechadas. En el asma son preferentemente espiratorios y agudos; en la bronquitis son más graves y pueden oírse tanto en inspiración como en espiración.

- **Crepitantes.** Son sonidos discontinuos, inspiratorios o teleinspiratorios, producidos por la entrada de aire en un alvéolo ocupado o colapsado. Son, por tanto, un signo de condensación. Se pueden modificar con la tos. También pueden auscultarse en la fibrosis pulmonar, en cuyo caso se les denomina de tipo "de Velcro®", o en bronquios dilatados llenos de secreciones, como en las bronquiectasias o las bronquitis agudas.
- **Roce pleural.** Es un sonido que simula el roce de cuero o un crujido y se produce por el deslizamiento de la pleura visceral sobre la parietal cuando estas se han vuelto rugosas por el depósito de un exudado fibrinoso. Muy similar a los crepitantes, se diferencia de ellos porque el roce tiene un componente inspiratorio y otro espiratorio.
- **Sonidos vocales.** Los sonidos vocales se transmiten desde la laringe hasta la pared torácica a semejanza de los ruidos respiratorios. Una disminución de la transmisión de las vibraciones vocales se encuentra en el derrame pleural, el neumotórax y en la obstrucción de un bronquio grueso (atelectasia), mientras que en la condensación adquieren un tono agudo (bruncofonía) y la voz susurrada se ausculta mucho mejor con el fonendoscopio (pectoriloquia áfona).

## 2.3. Técnicas de exploración del aparato respiratorio

### ■ Radiografía de tórax

Es la primera técnica a realizar en el estudio de las enfermedades del tórax. Habitualmente se practican dos proyecciones, **posteroanterior (PA)** y **lateral (L)**, en las que es posible identificar lesiones de la pared torácica, la pleura, el mediastino y el parénquima. En cuanto a las lesiones parenquimatosas, se pueden reunir en dos grandes grupos:

- **Lesiones parenquimatosas que aumentan la densidad pulmonar:**
  - **Atelectasia.** Término que implica pérdida completa de volumen de todo o de una parte del pulmón (un lóbulo). Produce signos directos (desplazamiento de cisuras, aumento de la densidad pulmonar y agrupamiento de estructuras broncovasculares) e indirectos (desplazamiento de estructuras hacia el lado de la lesión, aproximación de las costillas). Se distinguen cinco clases de atelectasias:
    - › **Obstructiva**, por lesión endobronquial; es la causa más frecuente, en adultos está provocada comúnmente por un tumor central y su causa se diagnostica con una broncoscopia.
    - › **Compresiva**, efecto de una lesión ocupante de espacio, como un gran tumor periférico o una bulla que comprime el pulmón adyacente.

|                              | CONDENSACIÓN                                    | ATELECTASIA (BRONQUIO DE GRAN CALIBRE) | ATELECTASIA (BRONQUIO FINO)                     | DERRAME PLEURAL<br><b>MIR 14-15, 65</b> | NEUMOTÓRAX             | ENFISEMA                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Percusión</b>             | Mate                                            | Mate                                   | Mate                                            | Mate                                    | Timpánica              | Timpánica                                                  |
| <b>Sonidos respiratorios</b> | Bronquiales                                     | Disminuidos o ausentes                 | Bronquiales                                     | Disminuidos o ausentes                  | Disminuidos o ausentes | • Disminuidos<br>• Espiración alargada                     |
| <b>Sonidos vocales</b>       | • Aumentados<br>• Egofonía, pectoriloquia áfona | Disminuidos o ausentes                 | • Aumentados<br>• Egofonía, pectoriloquia áfona | Disminuidos o ausentes                  | Disminuidos o ausentes | Normales o disminuidos                                     |
| <b>Sonidos añadidos</b>      | Crepitantes                                     | Ninguno                                | Ninguno                                         | Roce pleural (en ocasiones)             | Ninguno                | • Ninguno<br>• Roncus o crepitantes si bronquitis asociada |

**Tabla 2.2.** Resumen de exploración del aparato respiratorio.

- › **Pasiva**, generalmente por derrame pleural o neumotórax.
- › **Adhesiva**, cuando los alvéolos se colapsan por pérdida de surfactante, como puede ocurrir en un tromboembolismo pulmonar o en el distrés respiratorio del recién nacido.
- › **Cicatricial**, resultado de fibrosis secundaria a un proceso parenquimatoso previo, que puede ser infeccioso (tuberculosis), tras radiación.
- **Enfermedad del espacio aéreo**. Produce la llamada condensación alveolar, cuyo signo más característico es el broncograma aéreo producido por la ocupación de los alvéolos que dejan ver entre ellos la columna de aire de los bronquiolos. A veces se observa alveolograma aéreo, si unos alvéolos están aireados y otros ocupados. En condiciones normales esta distinción no se puede hacer, pues todas estas estructuras están llenas de aire y no destacan unas sobre otras.
- **Enfermedad intersticial**. Cuando se afecta el intersticio (para su definición, véase el tema 9 de este manual). Es posible encontrar cinco patrones radiológicos:
  - › **Septal**, por engrosamiento de septos interlobulillares (los que delimitan los lobulillos secundarios) cuyo signo más característico son las llamadas líneas B de Kerley, líneas de 1-2 cm de longitud, horizontales, que se ven en las bases pulmonares perpendiculares a la pleura.
  - › **Reticular**, formado por innumerables sombras lineales entrelazadas como si fueran una malla.
  - › **Nodular**, constituido por pequeños nódulos o lesiones redondeadas de pequeño tamaño, generalmente menores de 1 cm

► MIR 15-16, 20.

- › **Reticulonodular**, cuando confluyen hallazgos de los dos anteriores.
- › **En vidrio deslustrado o vidrio esmerilado**, que se define como un aumento de densidad muy tenue que no logra borrar las estructuras vasculares que la atraviesan; este patrón radiológico solo suele verse en tomografía computarizada (TC). Un patrón muy específico es el patrón en panal, definitorio de la neumonía intersticial usual (véase el tema 8 de este manual).
- Con frecuencia, se observan patrones mixtos, pues esta distinción, útil desde el punto de vista teórico, no siempre es posible establecerla en la práctica. Junto a estos patrones se encuentran también nódulo(s) —lesiones redondeadas de un diámetro máximo de 3 cm— o masa(s) —lesiones redondeadas de un diámetro mayor a 3 cm—. Cuando estas lesiones contienen gas en su interior y la pared tiene un grosor superior a 1 mm se conocen como **cavidad**.
- **Lesiones parenquimatosas que disminuyen la densidad pulmonar**. Se distinguen varias causas:
  - **Por exceso de aire**. A su vez, puede ser:
    - › **Aire aumentado con tejido y sangre sin cambios**, esto se da en la hiperinsuflación compensadora que ocurre tras procesos como resección pulmonar, atelectasia o en las crisis asmáticas.
    - › **Aire aumentado con tejido y sangre disminuidos**. El mejor ejemplo es el enfisema.
  - **Aire normal con disminución de sangre y tejidos**. Esto tiene lugar en procesos vasculares: embolia de pulmón (sin infarto) o hipertensión pulmonar.
  - **Disminución de aire, tejidos y sangre**. Esta posibilidad es rara y se da en la agenesia de la arteria pulmonar, que va acompañada de desarrollo pulmonar insuficiente.

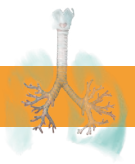
No hay que olvidar que, a veces, la disminución de la densidad radiológica se debe a causas de partes blandas de la caja torácica, que estarían disminuidas, como en la agenesia del músculo pectoral o en la mastectomía.

En la **Tabla 2.3** se resumen las causas más frecuentes de los patrones radiológicos aquí estudiados.

|                                  |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATELECTASIA                      | Obstructiva      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma broncogénico (microcítico y epidermoide)</li> <li>• Carcinoma bronquial</li> <li>• Metástasis endobronquial (renal, mama, colon, melanoma)</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Cuerpo extraño endobronquial</li> </ul>                          |
|                                  | Compresiva       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor periférico</li> <li>• Atrapamiento aéreo del pulmón (enfisema, bullas)</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
|                                  | Pasiva           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumotórax</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Hernia diafragmática</li> <li>• Masas pleurales (mesotelioma, metástasis)</li> </ul>                                                                                                                                       |
|                                  | Adhesiva         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome del distrés respiratorio del recién nacido</li> <li>• Embolia de pulmón</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
|                                  | Cicatricial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Silicosis</li> <li>• Esclerodermia</li> <li>• Neumonitis por radiación</li> </ul>                                                                                                                                         |
| ENFERMEDAD CONDENSACIÓN ALVEOLAR | Difusa           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema agudo de pulmón</li> <li>• Distrés respiratorio agudo</li> <li>• Hemorragia alveolar</li> <li>• Neumonías (virus, <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</li> <li>• Carcinoma bronquioloalveolar</li> <li>• Proteinosis alveolar</li> <li>• Eosinofilia pulmonares</li> </ul> |
|                                  | Localizada       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía</li> <li>• Infartos pulmonares</li> <li>• Carcinoma bronquioloalveolar</li> <li>• Linfoma</li> </ul>                                                                                                                                                               |
| ENFERMEDAD INTERSTICIAL          | Septal/reticular | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema agudo de pulmón</li> <li>• Neumonía vírica/Mycoplasma</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Asbestosis</li> <li>• Neumonitis por hipersensibilidad</li> <li>• Linfangioleiomiomatosis</li> </ul>                                                       |
|                                  | Micronodular     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silicosis</li> <li>• Beriliosis</li> <li>• Tuberculosis (miliar)</li> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Metástasis (melanoma, tiroides)</li> <li>• Histiocitosis de células de Langerhans</li> </ul>                                                                          |
| NÓDULOS Y/O MASAS MÚLTIPLES      |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástasis</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Malformaciones arteriovenosas</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Nódulos reumatoides</li> </ul>                                                                                                                                     |
| NÓDULOS/MASAS CAVITADOS          |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Micobacterias no tuberculosas</li> <li>• Hongos</li> <li>• Nocardia</li> <li>• Actinomicosis</li> <li>• Estafilococo</li> <li>• Quiste hidatídico</li> <li>• Granulomatosis de Wegener</li> </ul>                                                   |
| PÉRDIDA DE LA DENSIDAD PULMONAR  | Bilateral        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente muy delgado</li> <li>• Mastectomía bilateral</li> <li>• Enfisema</li> <li>• Embolia de pulmón (bilateral)</li> <li>• Crisis asmática</li> </ul>                                                                                                                    |
|                                  | Unilateral       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomía</li> <li>• Ausencia de músculos pectorales</li> <li>• Embolia de pulmón</li> <li>• Bullas</li> </ul>                                                                                                                                                            |

Tabla 2.3. Patrones radiológicos y sus causas.





## ■ Ecografía torácica

Técnica **cada vez más utilizada** por los clínicos por su sencillez, **ausencia de radiaciones ionizantes** y **posibilidad de usarla a la cabecera de la cama** si se dispone de equipos portátiles.

Sus indicaciones son cada vez mayores: localización de derrames pleurales, sobre todo si son pequeños, como ayuda a la toracocentesis, como guía para la punción de lesiones pleurales o pulmonares periféricas y para el estudio del diafragma.

Existen transductores que se acoplan al extremo del broncoscopio que permiten explorar y puncionar lesiones mediastínicas peritraqueales o peribronquiales bajo visión directa, lo que aumenta su rentabilidad. Es lo que se conoce como **ultrasonografía endobronquial** (*endobronchial ultrasonography*, EBUS).

## ■ Tomografía computarizada

Complementaria a la radiografía simple, la TC está indicada en el **estudio de cualquier anomalía detectada** con la radiografía.

Actualmente se utilizan equipos de **tomografía helicoidal**, que generan las imágenes con mayor rapidez y contraste y permiten el estudio del tórax en una única maniobra apnéica del paciente. Se emplean además múltiples detectores (TC multidetector), lo que proporciona la obtención de cortes múltiples en un solo giro con posibilidad de hacer cortes en los tres planos e, incluso, obtener imágenes tridimensionales. Indicada en el estudio de cualquier alteración en el tórax.

## ■ Tomografía de emisión de positrones

La **tomografía de emisión de positrones** (*positron emission tomography*, PET) es una técnica **indicada en la identificación y estudio de extensión de lesiones malignas**. Se basa en inyectar un **análogo de glucosa marcado con un isótopo radiactivo**, concretamente fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), que es captado por todas las células con alta actividad metabólica, característica de las lesiones malignas. El isótopo radiactivo permite su detección en una gammacámara diseñada para tal fin. Las imágenes generadas por PET se pueden solapar a las de la TC, dando lugar a la técnica conocida como TC/PET.

Es preciso tener en cuenta las limitaciones de la técnica. Puede tener tanto **falsos negativos** (lesiones de baja malignidad y, por tanto, bajo metabolismo) o **falsos positivos** (lesiones muy inflamatorias). Las lesiones de tamaño inferior a 8 mm no son detectables por esta técnica y las estructuras con alto consumo de glucosa captan de forma fisiológica FDG, como el miocardio, el sistema nervioso central y el riñón, por donde se elimina.

## ■ Broncoscopia

La **broncoscopia rígida** utiliza un broncoscopio metálico, que consiste en un tubo cilíndrico y hueco que se introduce en la tráquea a través de la boca.

A través del broncoscopio rígido se pueden introducir diversos instrumentos para diagnóstico o tratamiento. Requiere habitualmente anestesia general. Su uso, hoy en día, se suele restringir al tratamiento endoscópico de la obstrucción de la vía aérea central, a la extracción de cuerpos extraños de gran tamaño o que no puedan ser extraídos mediante broncoscopia flexible, y a algunos casos de hemoptisis amenazante (o masiva) que no pueda ser controlada con broncoscopia flexible, ya que permite asegurar de forma más efectiva la vía aérea.

La **broncoscopia flexible** es una técnica que se puede realizar de forma ambulatoria con el paciente bajo sedación consciente. Se introduce por la nariz o la boca, se llega a la glotis, se pasa a través de las cuerdas vocales y se exploran la tráquea, los bronquios principales, los segmentarios y es posible llegar a visualizar los bronquios subsegmentarios; es decir, lo que se conoce como vía aérea central. Con este procedimiento se pueden identificar y tomar muestras de las lesiones endobronquiales, extraer cuerpos extraños o investigar el origen de una hemoptisis.

Otras muestras que es posible tomar con esta técnica, además de las biopsias bronquiales en la patología endobronquial, son:

- **Lavado broncoalveolar.** Consiste en enclavarse en un bronquio con el broncoscopio, instilar entre 100 y 150 mL de suero salino y el líquido que se recupera enviarlo para estudios citológicos, microbiológicos o de inmunofenotipo.
- **Cepillado.** Se basa en pasar un cepillo para tomar muestras de una lesión para estudio citológico o, con cepillos diseñados para tal fin, microbiológico.
- **Aspirado bronquial.** Las secreciones, junto con el líquido instilado durante el procedimiento (anestésico local, suero para lavar secreciones), se recogen y envían para estudios citológicos y microbiológicos. El broncoaspirado puede estar contaminado con gérmenes de la orofaringe que han sido arrastrados por la introducción del broncoscopio.
- **Biopsia pulmonar transbronquial con pinza.** Consiste en avanzar la pinza de biopsia a través de un bronquio donde está la lesión que se quiere analizar hasta notar un tope, que indica que se ha llegado a la lesión o que se ha alcanzado la pleura visceral; en ese momento se retira la pinza unos 2 cm, se abre y se avanza con ella abierta, con lo cual se toman muestras de parénquima pulmonar a través del bronquio por el que nos hemos introducido. En caso de ser una lesión localizada, se puede hacer con control radioscópico para mejorar el rendimiento de la técnica.
- **Criobiopsia pulmonar transbronquial.** Similar a la biopsia transbronquial con pinza pero, en lugar de una pinza, se utiliza una criosonda. La criosonda es una sonda en la que, a través de la rápida expansión de un gas en su interior (generalmente  $N_2O$  o  $CO_2$ ) se consigue alcanzar una temperatura muy baja en su extremo (de hasta  $-60$  a  $-80$  °C), lo que permite obtener muestras de biopsia de mayor tamaño, aunque a costa de aumentar el riesgo de complicaciones (sangrado, neumotórax) ▶ **MIR 23-24, 128**. Se suele realizar con control fluoroscópico. Está especialmente indicada en el estudio de las enfermedades intersticiales.
- **Punción transbronquial.** Técnica diseñada para el estudio de lesiones que se encuentren adyacentes a la vía aérea, sobre todo adenopatías en pacientes con cáncer de pulmón. Consiste en pasar una aguja que se saca al llegar al lugar deseado y se pincha a través de la pared del bronquio —o de la tráquea— para tomar muestras para estudio citológico o microbiológico. Hoy día está siendo desplazada por el EBUS, que permite hacer esto mismo bajo visión ecográfica directa.

## Nuevas técnicas endoscópicas

También hay otras técnicas endoscópicas nuevas:

- **EBUS (ecobroncoscopia).** Esta técnica ha sido descrita en el subapartado de Ecografía torácica. Al tomar muestras de punción (punción transbronquial) de las lesiones bajo visión ecográfica directa aumenta la rentabilidad diagnóstica. Toda lesión mediastínica o pulmonar adyacente a la vía aérea es susceptible de ser investigada con este procedimiento. Su principal indicación es la **estadificación mediastínica del cáncer de pulmón**; con ella se pueden alcanzar los ganglios paratraqueales, subcarinales e hiliares.

Si el ecobroncoscopio se introduce a través del esófago se puede acceder también a los ganglios paraesofágicos y a los del ligamento pulmonar. Relativamente reciente es la utilización de una criosonda introducida a través del canal de trabajo del ecobroncoscopio para tomar muestras de criobiopsia del ganglio (crío-EBUS), lo que aumenta la rentabilidad diagnóstica sobre la punción transbronquial, en especial, en las enfermedades benignas (sarcoidosis, tuberculosis) y en los tumores distintos al cáncer de pulmón (linfoma, metástasis).

Existe también la posibilidad de hacer la técnica conocida como **elastografía**, cuya base es la determinación de la rigidez de los tejidos que se presentan en la pantalla del ecógrafo con colores diferentes y permite seleccionar el lugar de mayor rentabilidad para realizar la punción.

- **Autofluorescencia.** Se emplea el broncoscopio con una fuente luminosa adicional que permite detectar lesiones premalignas y carcinomas *in situ*.
- **Imagen de banda estrecha.** Es una técnica basada en la mayor absorción de longitudes de onda azules y verdes por parte de la hemoglobina, con lo que se realza la visibilidad de los vasos de la mucosa y facilita la distinción entre lesiones inflamatorias y neoplásicas.
- **Microscopia confocal de láser por fluorescencia.** Emplea láser azul para inducir fluorescencia. Con esta técnica se consiguen imágenes en tiempo real del tejido estudiado con un altísimo nivel de resolución, casi histológico.
- **Tomografía por coherencia óptica.** Se basa en el empleo de una fuente de luz infrarroja, cuya penetración en la pared de la vía aérea y nivel de resolución son superiores a los de las técnicas convencionales y menos susceptible a presentar artefactos por movimiento.

## Toracoscopia

Existen **dos modalidades**: la **toracoscopia médica o pleuroscopia** y la **quirúrgica**, más conocida como cirugía toracoscópica videoasistida (*video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*).

- La **toracoscopia médica** es un procedimiento practicado por neumólogos entrenados que se puede realizar en una sala de endoscopia bajo sedación consciente. Permite la visualización de la cavidad pleural, toma de muestras de la pleural parietal y realización de pleurodesis con talco pulverizado.
- La **VATS** se necesita hacer en el quirófano por cirujanos torácicos y bajo anestesia general y, además de las técnicas propias de la toracoscopia médica, permite también tomar muestras de biopsia de la pleura visceral y del pulmón, de lesiones mediastínicas, practicar lobectomías, o resección de bullas en casos de neumotórax.

## Técnicas quirúrgicas: mediastinoscopia y mediastinotomía

Son técnicas tradicionalmente dirigidas al estudio de las **adenopatías mediastínicas** como parte de la estadificación del cáncer de pulmón. Ambas se llevan a cabo en el quirófano y bajo anestesia general.

La **mediastinoscopia** convencional es la llamada mediastinoscopia cervical o supraesternal, en la cual se practica una incisión supraesternal por la que se introduce el mediastinoscopio por detrás del esternón y por delante de la tráquea. Esta técnica permite acceder a las adenopatías paratraqueales bilaterales, pretraqueales, subcarinales e incluso hiliares.

Sin embargo, con esta técnica no es posible acceder a los ganglios de la ventana aortopulmonar, por lo que si necesitan ser biopsiados es preciso recurrir a la **mediastinotomía**, para lo que se practica una incisión a nivel paraesternal izquierdo para alcanzar esa localización.



# Malformaciones

## Orientación MIR

Tema poco preguntado. Hay que estudiarse muy bien los conceptos clave y todas las preguntas que han aparecido en el MIR. El resto es poco rentable y solo merece una lectura comprensiva, sin detenerse en detalles.

## Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas

## Conceptos clave

- El secuestro pulmonar se caracteriza porque recibe aporte sanguíneo exclusivamente de la circulación sistémica, casi siempre de la aorta.
- Puede ser intralobar, si carece de pleura visceral propia, o extralobar, cuando sí tiene pleura visceral propia.
- Predomina en los lóbulos inferiores.
- El diagnóstico se establece por arteriografía.
- El tratamiento es quirúrgico.

### 3.1. Malformaciones pulmonares

#### ■ Agenesia, aplasia e hipoplasia

- **Agenesia.** Supone la ausencia completa de un pulmón o de ambos (no existe parénquima, bronquios ni vasos).
- **Aplasia.** Consiste en la existencia de un bronquio rudimentario que termina en fondo de saco (no hay vasos ni parénquima).
- **Hipoplasia.** Existe un bronquio completamente formado, aunque de tamaño reducido, que termina en una estructura parenquimatosa no funcionante. Vasos hipoplásicos.

Estas tres enfermedades (**Figura 3.1**) se asocian, en un 60% de los casos, a anomalías cardíacas o de grandes vasos que provocan la muerte durante la infancia, pero en caso de no existir lesiones asociadas, el paciente puede vivir asintomático hasta la edad adulta, con un pulmón único funcionante. Radiológicamente, se observan signos de atelectasia pulmonar completa. La fibrobroncoscopia, la TC torácica y la arteriografía dan el diagnóstico.

No se debe confundir estos cuadros con la displasia broncopulmonar, que no es una malformación, sino una alteración en relación con ciertos procedimientos terapéuticos, como la oxigenoterapia en neonatos en altas concentraciones.



**Figura 3.1.** Algunas malformaciones pulmonares.

#### ■ Quistes broncogénicos

Resultan de la ramificación anormal del árbol traqueobronquial durante su desarrollo. Pueden localizarse en el **parénquima pulmonar** (generalmente tercio medio) o en el **mediastino** (paraesofágicos, paratraqueales, parahiliares o subcarinales, siendo esta última la localización más frecuente). Generalmente, no tienen comunicación con el árbol bronquial y son un hallazgo casual en la radiografía de tórax. El paciente se mantiene asintomático hasta que el quiste se infecta, con lo que surge comunicación con el árbol bronquial y aparecen hemoptisis y expectoración purulenta.

#### ■ Secuestro broncopulmonar

Consiste en la presencia de una masa de tejido pulmonar separada del parénquima sano, sin comunicación con la vía aérea, y cuyo aporte san-

guíneo proviene de una arteria sistémica (más frecuentemente de la aorta torácica o abdominal, pero en ocasiones de una intercostal). A menudo, el pulmón secuestrado contiene aire, pese a no estar comunicado con la vía aérea, que llega hasta aquí a través de minúsculas conexiones alveolares.

#### Recordar

- La característica que define al secuestro es el aporte sanguíneo desde la circulación sistémica.

Existen dos tipos de secuestro:

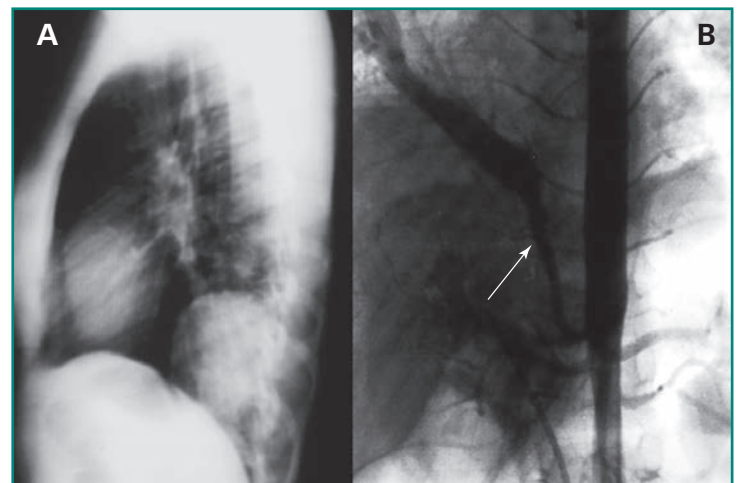
- **Secuestro intralobar.** Carece de pleura propia (está dentro de la pleura visceral de un lóbulo normal).
- **Secuestro extralobar.** Difiere del anterior fundamentalmente en tres aspectos:
  - Tiene pleura propia.
  - El drenaje venoso es anormal, dirigiéndose a la circulación sistémica, creando así un cortocircuito izquierda-derecha.
  - Anatómicamente, está en relación con el hemidiafragma izquierdo en más del 90% de las ocasiones. Puede estar en el espesor de este músculo o en comunicación con el esófago.

#### Clínica

Los secuestros suelen ser asintomáticos hasta que se infectan, momento en el que aparecerán hemoptisis y expectoración purulenta. En caso de existir relación con el esófago, el paciente puede presentar **disfagia** o **hematemesis**. Radiológicamente, se suelen manifestar como una masa en el ángulo costofrénico posterior izquierdo (**Figura 3.2**).

#### Tratamiento

El tratamiento es la extirpación quirúrgica, aun cuando se trate de un hallazgo casual, dada la posibilidad de complicaciones. El estudio preoperatorio incluye la realización de una **arteriografía** (para localizar el vaso de irrigación anormal) y un **esofagograma** (para descartar comunicación con el esófago) (**Figura 3.2**).



**Figura 3.2.** Secuestro broncopulmonar: (A) radiografía lateral de tórax donde se aprecia una masa posterior (+). (B) En la arteriografía se observa el aporte arterial desde la aorta descendente (flecha).



## ■ Malformación adenoide quística

Radiológicamente, es típica la imagen en “queso de Gruyère”, originada por la existencia de grandes quistes. En ocasiones, los quistes atrapan aire de forma valvular y ocasionan insuficiencia respiratoria aguda y la muerte del recién nacido.

## ■ Drenaje venoso pulmonar anómalo

El drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA) puede ser parcial o total. En esta enfermedad la sangre que proviene del parénquima pulmonar drena en la aurícula derecha o en alguna de las venas cavas. En ocasiones, se asocia a comunicación interauricular. Generalmente existe una importante hipertensión pulmonar.

## ■ Síndrome de la cimitarra

El síndrome de la cimitarra (pulmón hipogenético) consiste en una **hipoplasia parenquimatosa y de la arteria pulmonar**, junto a un **drenaje venoso anómalo**, a través de una vena pulmonar dilatada que finaliza en la cava inferior. Típicamente, en la radiografía de tórax se visualiza la vena anómala como una imagen curvilínea paracardíaca, similar a una cimitarra.

## ■ Fístulas arteriovenosas

La mitad de los pacientes presentan también fístulas en otros órganos (telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler-Weber). En ocasiones son asintomáticas, otras veces se manifiestan con cianosis, poliglobulia o acropaquias. La presencia o no de clínica se ha relacionado con el tamaño de la fístula, que condiciona el volumen de sangre que recorre el cortocircuito derecha-izquierda. Así, cuando este volumen sanguíneo es significativo, el paciente presenta hipoxemia por *shunt*, que no se corrige administrando oxígeno al 100%.

Son características la **platipnea** (disnea que empeora con el ortostatismo y mejora con el decúbito) y la **ortodesoxia** (desaturación con el ortostatismo al aumentar el flujo sanguíneo de la fístula por la gravedad, pues suelen localizarse en las bases pulmonares). Radiológicamente, la imagen clásica es una masa homogénea, redondeada, algo lobulada, más frecuentemente en lóbulos inferiores en la que, en ocasiones, se pueden identificar los vasos aferente y eferente. El diagnóstico se confirma mediante TC o arteriografía.

## ■ Fístulas traqueoesofágicas

En la mayoría de las fístulas traqueoesofágicas (véase el manual de Pediatría), el segmento proximal del esófago termina en saco ciego y el distal se comunica con la tráquea (Figura 3.3).

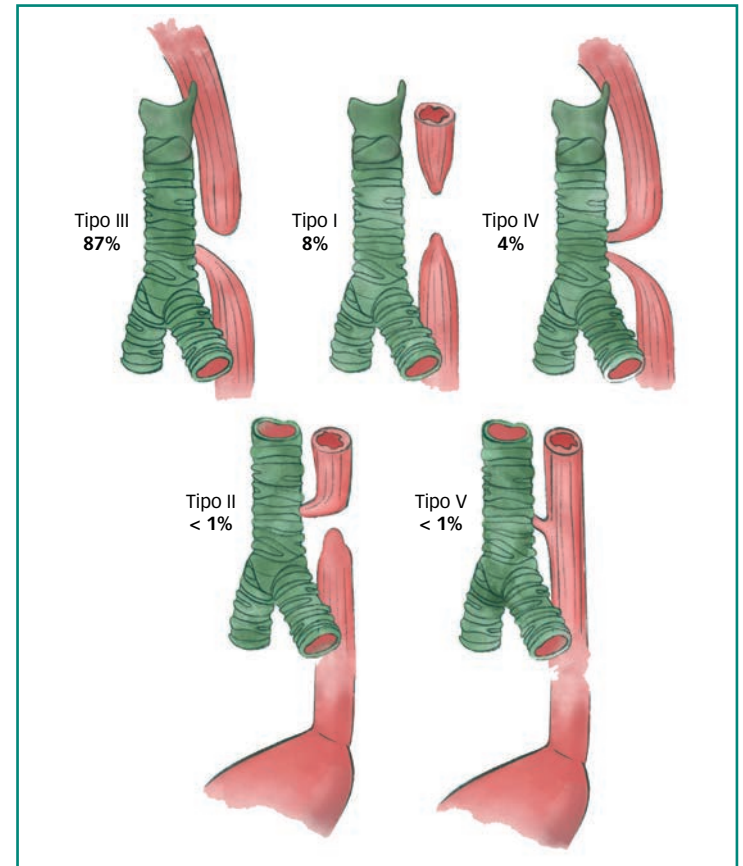


Figura 3.3. Clasificación de las fístulas traqueoesofágicas.

## 3.2. Malformaciones de la pared torácica

### ■ Costilla cervical

La costilla cervical es la causa más frecuente de compresión del estrecho torácico superior (véase sección de Traumatología). Este espacio está situado entre la primera costilla y los escalenos anterior y medio. Por este espacio discurren la arteria subclavia y el plexo braquial, lo que explica que la clínica compresiva consista en ausencia de pulso y parestesias en el brazo afectado (Figura 3.4).

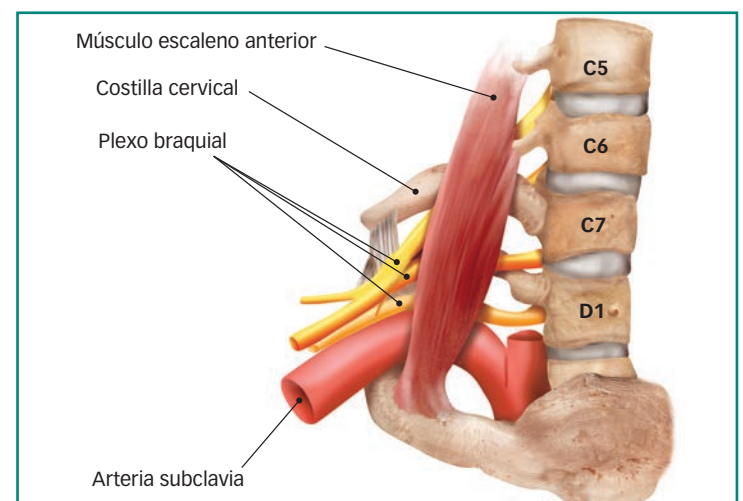


Figura 3.4. Costilla cervical.



## ■ **Pectus excavatum**

El *pectus excavatum* (tórax en embudo) es una depresión de la porción inferior del esternón y de los cartílagos adyacentes. En ocasiones coexiste con otras malformaciones, como pie equinovaro, síndrome de Marfan o síndrome de Klippel-Feil. Generalmente asintomático, aunque a veces puede originar arritmias benignas y un soplo funcional.

En el electrocardiograma se puede apreciar desviación del eje a la derecha. La intervención quirúrgica suele tener indicación estética y ofrece los mejores resultados cuando se practica entre los 7 años y la adolescencia.

## ■ **Pectus carinatum**

La incidencia del *pectus carinatum* (tórax en quilla) es 10 veces menor que el anterior. También suele ser asintomático. Se interviene por motivos estéticos.

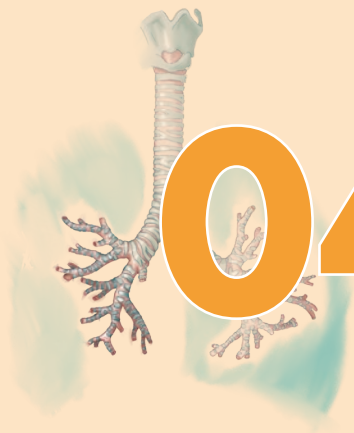
## ■ **Esternón bífido**

Se produce por un fallo en la fusión de las bandas esternales que provoca un defecto en la pared torácica anterior. En ocasiones, se asocia a *ectopia cordis*.

La intervención consiste en la aproximación de los segmentos esternales. En caso de no ser posible, se recurre a la colocación de una prótesis o de autoinjertos.

## ■ **Síndrome de Poland**

Es la ausencia congénita del músculo pectoral mayor asociada a sindactilia homolateral. A veces también hay hipoplasia de otros músculos torácicos, cartílagos costales, costillas o mamila. Se cree que se debe a un escaso aporte sanguíneo en el territorio de la subclavia durante el embarazo.



# Fisiología y fisiopatología

## Orientación MIR

Se trata de un tema muy importante. Conocer el funcionamiento y la fisiopatología respiratorias permite abordar de forma adecuada el estudio de la asignatura. Se deben conocer bien los trastornos ventilatorios, los mecanismos de hipoxemia y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 31; MIR 23-24, 126
- ▶ MIR 21-22, 132
- ▶ MIR 20-21, 30
- ▶ MIR 18-19, 23; MIR 18-19, 48; MIR 18-19, 151; MIR 18-19, 225-CG
- ▶ MIR 17-18, 43; MIR 17-18, 145
- ▶ MIR 16-17, 24; MIR 16-17, 150
- ▶ MIR 15-16, 121; MIR 15-16, 123
- ▶ MIR 14-15, 13; MIR 14-15, 62; MIR 14-15, 211
- ▶ MIR 13-14, 137; MIR 13-14, 140
- ▶ MIR 12-13, 50

## Conceptos clave

- ⊙ El trastorno ventilatorio obstructivo se define por un cociente  $VEF_1/CVF$  disminuido (por debajo del 70%) con capacidad pulmonar total conservada.
- ⊙ El trastorno ventilatorio restrictivo cursa con capacidad pulmonar total disminuida.
- ⊙ La hipoxemia debido a hipoventilación cursa con hipercapnia y gradiente alveoloarterial de  $O_2$  normal.
- ⊙ La hipoxemia debido a *shunt* es la única causa de hipoxemia, que no responde adecuadamente a la oxigenoterapia.
- ⊙ La alteración ventilación-perfusión es la causa más frecuente de hipoxemia y se caracteriza por gradiente alveoloarterial de  $O_2$  elevado, y responde adecuadamente a la oxigenoterapia.



## 4.1. Introducción

El **aparato respiratorio** está formado por el sistema nervioso central y periférico (que coordinan el funcionamiento del resto de las estructuras), los pulmones y las vías aéreas, la vascularización pulmonar y la caja torácica (tanto la parte muscular como la osteocartilaginosa). Si se produce una alteración en cualquiera de estos elementos o en la relación entre ellos, acontecen alteraciones en la función respiratoria. En este tema se van a estudiar las alteraciones de la función ventilatoria, las de la circulación pulmonar y las del intercambio gaseoso.

## 4.2. Ventilación pulmonar

### Fisiología

Los pulmones son unas estructuras elásticas, puesto que contienen componentes fibrilares que les confieren resistencia a la expansión de volumen. Por ello, en condiciones normales, el pulmón contiene aire en su interior gracias a la existencia de una presión positiva dentro de él, en el espacio aéreo, y una presión negativa externa en el espacio pleural.

Se denomina **presión transpulmonar (PTP)** a la diferencia resultante de la presión interna (alveolar) menos la presión externa (pleural). Se suele representar mediante una curva de presión-volumen la relación entre la presión de distensión y el volumen de aire contenido en los pulmones (**Figura 4.1. A**). Como se expondrá más adelante, se denomina *compliance* o **distensibilidad** al cambio de volumen en relación con el cambio de presión. La **elastancia** es la inversa de la *compliance*.

La pared torácica es también una estructura elástica, de manera que una presión de distensión positiva expande la pared y una presión de distensión negativa la comprime. Este hecho se puede representar en una curva similar a la anterior descrita (**Figura 4.1.B**).

En circunstancias normales, los pulmones se ajustan a la pared torácica, de modo que las fuerzas y las presiones que actúan sobre estas estructuras están interrelacionadas. Existe un nivel de volumen pulmonar en el que la tendencia de los pulmones a contraerse y la tendencia opuesta de la pared torácica a expandirse son iguales, y se denomina **capacidad residual funcional (CRF)**, que es, por así decirlo, la posición de reposo del aparato respiratorio (**Figura 4.1.C**).

Para conseguir un volumen pulmonar diferente del de reposo (CRF), hay que modificar las presiones a las que están sometidos los pulmones y la caja torácica mediante la contracción activa de los músculos inspiratorios o espiratorios. Simplificando, durante la **inspiración**, la fuerza muscular vence la tendencia a la retracción del pulmón y la caja torácica, pero a medida que los pulmones se llenan de aire, como si de un resorte se tratara, esta fuerza elástica es cada vez mayor, por lo que llega un punto en que se iguala a la fuerza muscular y no puede incorporar más volumen al espacio aéreo. Esa es la **capacidad pulmonar total (CPT)**.

La **espiración** desde la CPT hasta la CRF es, pues, un proceso pasivo inducido por esa fuerza elástica que hace volver al pulmón a su posición de reposo. Para seguir expulsando aire hasta un volumen inferior a la CRF es necesaria la contracción de los músculos espiratorios, pero también aparece una

fuerza elástica que tiende a expandir los pulmones (y, por tanto, a evitar su colapso) y la caja torácica, fuerza que es mayor a medida que se aleja de la CRF (como un resorte), hasta que llega un punto en el que iguala la fuerza muscular y no puede vaciar más contenido aéreo (**volumen residual, VR**).

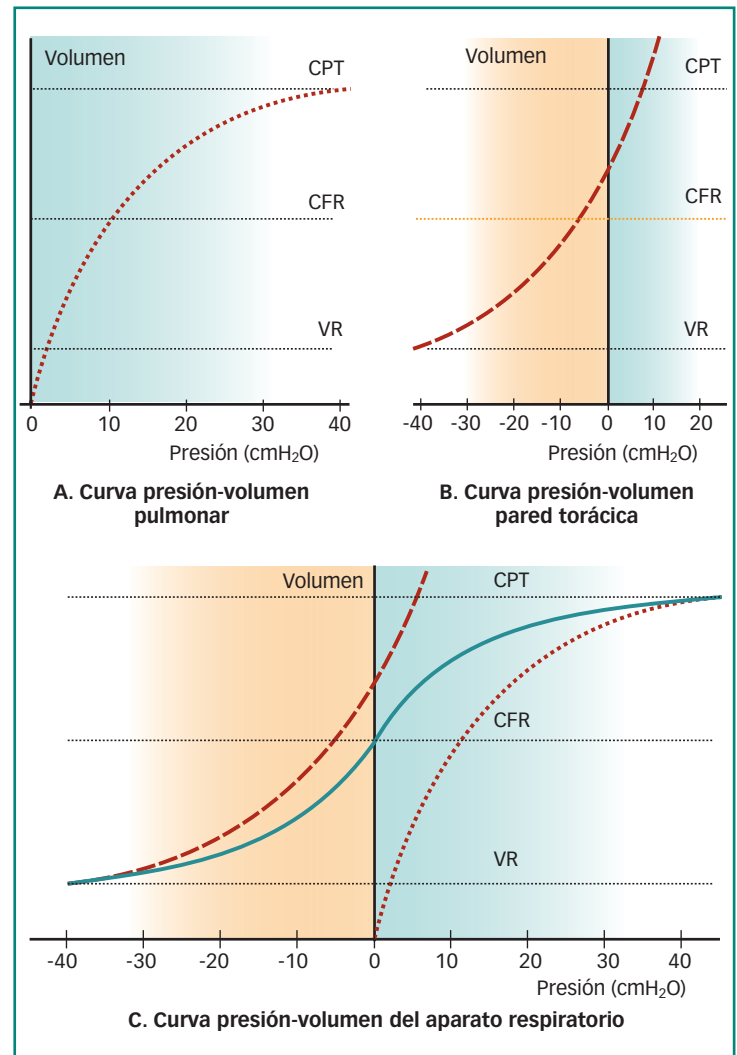


Figura 4.1. Curvas de presión-volumen.

El desplazamiento del aire desde la atmósfera a los alvéolos tiene que vencer una resistencia doble:

- **Resistencia de la vía aérea (*Raw*, del inglés *airway resistance*), o resistencia no elástica.** Se rige por las leyes de la fluidodinámica. Según la ecuación de Poiseuille, el principal determinante de esta resistencia es el radio de la sección transversal del conducto. El 50% de esta resistencia corresponde a las vías aéreas superiores. El resto se divide entre el 80% que generan la tráquea y las ocho primeras generaciones bronquiales, y el 20% que origina la vía aérea distal. Estas resistencias se determinan mediante oscilometría.
- **Resistencia elástica.** De la que ya se ha hablado, por la oposición a la inspiración que ofrecen las estructuras elásticas del pulmón y la pared torácica. Se expresa como el **incremento de volumen en relación al incremento de presión**. Ese cociente volumen/presión se denomina distensibilidad o *compliance*; es decir, que a menor distensibilidad, mayor resistencia a la entrada de aire. Característicamente, la distensibilidad disminuye en los procesos intersticiales con formación de tejido fibroso y aumenta en los que se produce destrucción del tejido elástico, como en el enfisema. Se denomina elastancia a la inversa de la distensibilidad (cociente presión/volumen) y representa la fuerza de retroceso elástico del pulmón.



## ■ Parámetros que evalúan la función ventilatoria

Se estudian dos tipos de volúmenes pulmonares: los estáticos y los dinámicos.

### Volúmenes pulmonares estáticos

Los **volúmenes pulmonares estáticos** miden el volumen de gas que contiene el pulmón en distintas posiciones de la caja torácica (Figura 4.2).

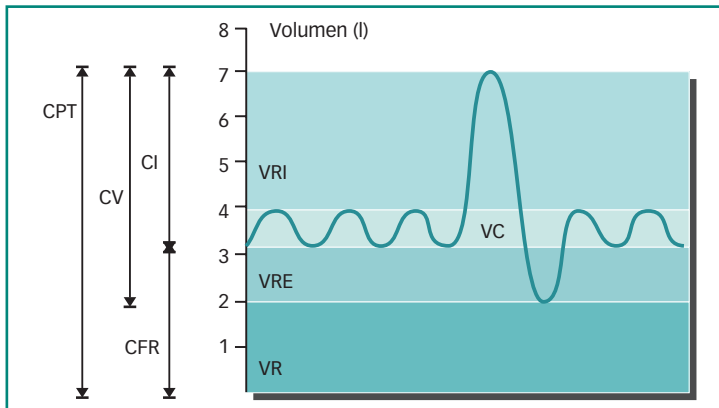


Figura 4.2. Volúmenes pulmonares estáticos.

Se habla de cuatro volúmenes básicos: **volumen residual (VR)**, **volumen corriente (VC)**, **volumen de reserva espiratorio (VRE)** y **volumen de reserva inspiratorio (VRI)**, y de cuatro capacidades, que son suma de los anteriores: **capacidad pulmonar total (CPT)**, **capacidad vital (CV)**, **capacidad inspiratoria (CI)** y **capacidad residual funcional (CRF)**. Las abreviaturas inglesas de estos volúmenes y capacidades, respectivamente, son: RV, VT, ERV, IRV, TLC, VC, IC y FRC.

- La **CPT** es el volumen de gas que contienen los pulmones en la posición de máxima inspiración.
- La **CV** es el volumen de gas espirado máximo tras una inspiración máxima.
- El **VR** es el volumen que contienen los pulmones después de una espiración máxima.
- El **VC** es el volumen que moviliza un individuo respirando en reposo (aproximadamente 500 mL).
- El **VRE** es el volumen que se puede espirar después de una espiración normal.
- El **VRI** es el volumen que se puede inspirar después de una inspiración normal.
- Como se comentó, la **CRF** es el volumen de gas que contienen los pulmones después de una espiración normal.

Algunos volúmenes pulmonares estáticos se pueden calcular mediante espirometría, pero para medir el VR, y, por tanto, la CRF, y la CPT se hace necesario emplear la pletismografía corporal (más precisa) o la técnica de dilución de helio.

Además de los mencionados volúmenes pulmonares estáticos, en un ciclo **respiratorio normal** conviene **recordar** estos cuatro conceptos:

- **Espacio muerto anatómico.** Consta de unos 150 mL de aire contenidos en la parte de la vía aérea que no participa en el intercambio gaseoso, es decir, de la nariz a los bronquiolos terminales.
- **Espacio muerto alveolar.** Es el aire contenido en alvéolos no perfundidos, que no intervienen, por tanto, en el intercambio de gases. En personas sanas es despreciable, pues todos los alvéolos son funcionales, pero aumenta en ciertas enfermedades como el tromboembolismo pulmonar (TEP) o las enfermedades intersticiales, etc.

- **Espacio muerto fisiológico.** Es la suma de los dos anteriores.
- **Ventilación alveolar.** Es el volumen que participa en el intercambio gaseoso por unidad de tiempo.

### Volúmenes pulmonares dinámicos

Los **volúmenes pulmonares dinámicos** (Figura 4.3.) introducen en su definición el factor tiempo, por lo que se estudian además flujos (volumen/tiempo).

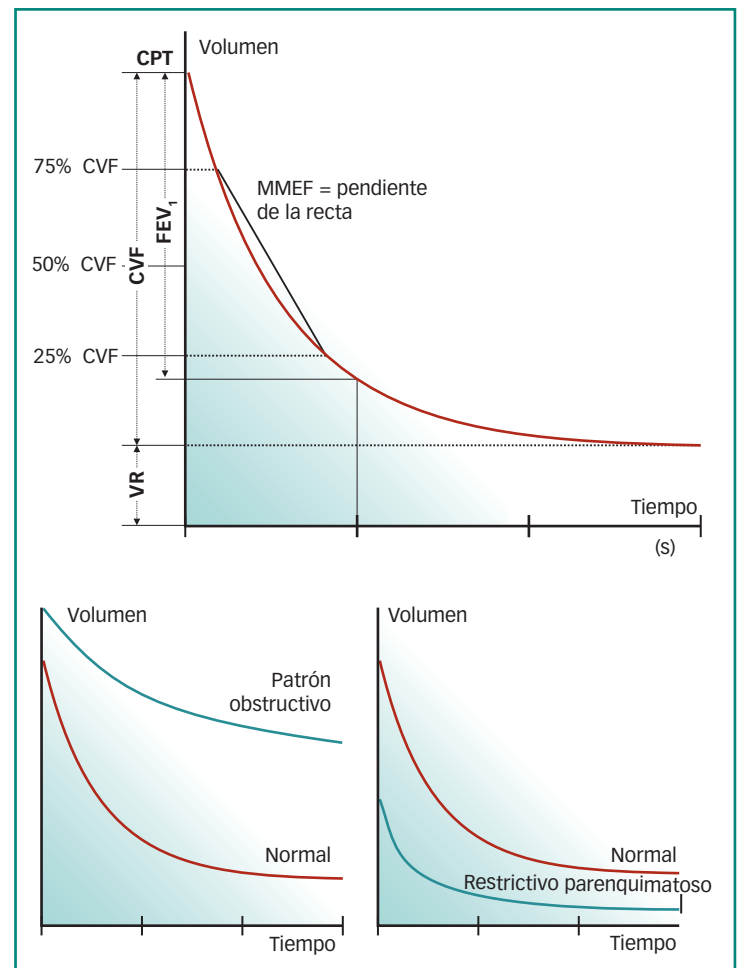


Figura 4.3. Volúmenes pulmonares dinámicos.

Para su medida, se utiliza el espirometro. El individuo llena de aire sus pulmones hasta la CPT y luego realiza una espiración forzada, en condiciones ideales durante un mínimo de 6 s. Los volúmenes pulmonares dinámicos principales son:

- **Capacidad vital forzada (CVF).** Representa el volumen total que el paciente espira mediante una espiración forzada máxima.
- **Volumen de gas espirado** en el primer segundo de la espiración forzada ( $VE_{1s}$ ,  $FEV_1$  o VEMS).
- **Flujo de aire** en la parte media de la espiración, es decir, entre el 25% y el 75% de la CVF ( $FEF_{25\%-75\%}$  o MMEF, el flujo mesoespiratorio), se mide en litros por segundo (L/s). El  $FEF_{25\%-75\%}$  es la medida más sensible de la obstrucción precoz de las vías respiratorias, sobre todo de las de pequeño calibre, por lo que suele ser la primera alteración detectada en fumadores. Otra prueba para detectar obstrucción precozmente es la determinación del volumen de cierre pulmonar mediante la técnica del lavado de nitrógeno.
- **Relación  $VEF_1/CVF$ ,** que se conoce como **índice de Tiffeneau** (valor normal: mayor de 0,7).

Los valores de volúmenes estáticos deben ajustarse según la edad, el sexo y la talla de la persona. Se considera normal si el valor encontrado de cualquiera de los parámetros se sitúa entre el 80% y el 120% del esperado para el paciente según sus datos antropométricos. Es lo que se conoce como porcentaje del teórico o porcentaje del valor predicho.

Más recientemente se está extendiendo el uso del z-score (desviaciones estándar de la media) para definir los límites de la normalidad, de forma que se considera límite inferior de la normalidad (LIN) un z-score de -1,64, y límite superior de la normalidad (LSN) un z-score de +1,64.

Conviene reseñar el concepto de **flujo espiratorio máximo** o independencia del esfuerzo del flujo espiratorio forzado. Durante la espiración forzada, inicialmente los flujos aumentan a medida que lo hace la fuerza muscular hasta alcanzar un máximo, que es el pico de flujo espiratorio (o PEF, del inglés *peak expiratory flow*). A partir de ese momento, por mucho que se incremente la fuerza muscular espiratoria, llega un nivel en el que el flujo de aire no puede aumentar más. Esto ocurre porque el esfuerzo muscular espiratorio crea un aumento de presión de la caja torácica sobre los pulmones que los “exprime” y hace que se vacíen, pero esa presión también se transmite sobre la vía aérea intratorácica, por lo que llega un momento en el que la presión intratorácica es igual que la presión dentro de la vía aérea, llamado punto crítico o punto de igual presión. Cuando se alcanza ese punto, el flujo solo depende de las características elásticas del pulmón y de la resistencia al flujo de aire de la vía aérea distal, en función de la fórmula del flujo:

$$\text{Flujo} = \frac{\text{Presión}}{\text{Resistencia}}$$

Así, aunque aumente la presión sobre el pulmón generada por los músculos espiratorios, no se consigue incrementar el flujo espiratorio, ya que no depende del esfuerzo muscular.

Este flujo espiratorio máximo es mayor cuando los pulmones están llenos de aire que cuando se encuentran vacíos, pues si el volumen pulmonar es menor, la retracción elástica, que tiende a mantener abierta la vía aérea y es el principal determinante del flujo, se hace más pequeña y se facilita que se colapse. Esto explica por qué los pacientes afectados de un trastorno obstructivo presentan una CVF menor que la CV, debido al colapso precoz de la vía aérea en la espiración forzada en el punto de igual presión que impide al aire salir y provoca atrapamiento aéreo.

El flujo de aire espirado se puede representar en relación con el volumen pulmonar mediante la denominada **curva flujo-volumen** (Figura 4.4. y Figura 4.5). Si se representan también los flujos inspiratorios, se obtienen las **asas de flujo-volumen**. Cuando el paciente tiene los pulmones llenos de aire (CPT) y se inicia la espiración forzada, el flujo de aire aumenta rápidamente hasta su valor máximo (unos 400 L/min) y luego desciende de forma progresiva y lineal hasta que deja de salir aire (VR). Sin embargo, la inspiración forzada desde el VR consigue el pico de flujo inspiratorio en la parte media de la inspiración, por lo que la curva tiene forma de U.

La presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) son parámetros que valoran la fuerza muscular desarrollada en una inspiración o espiración forzada contra una vía aérea ocluida. Estos parámetros tienen interés en las alteraciones restrictivas extraparenquimatosas, según se expone más adelante.

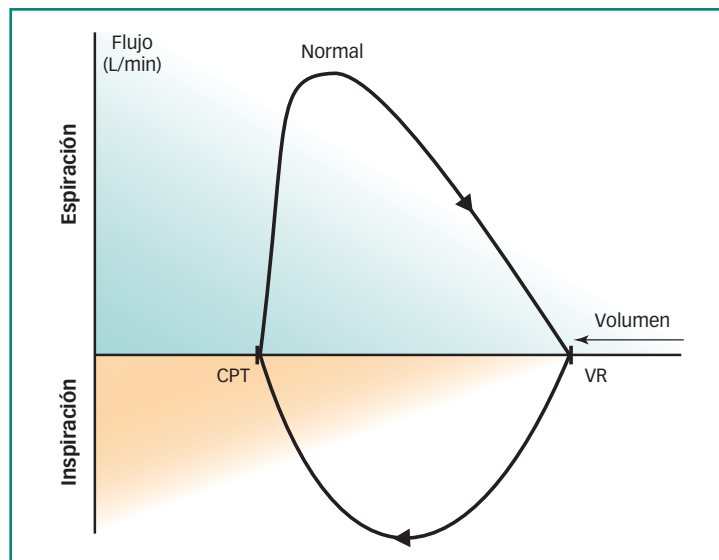


Figura 4.4. Curva flujo-volumen normal.

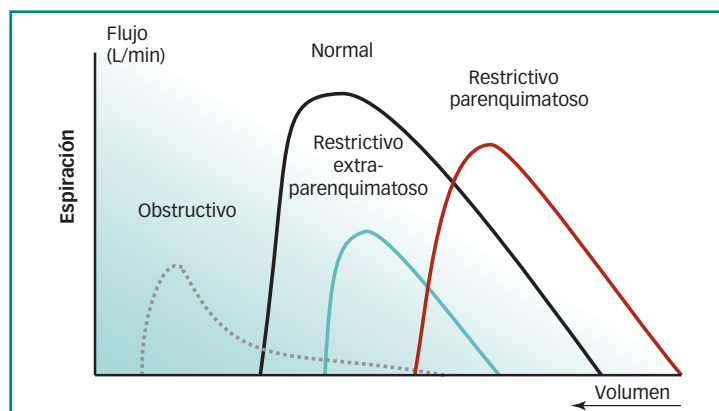


Figura 4.5. Curvas flujo-volumen. Patrones respiratorios patológicos.

## ■ Patrones de función anormal

Según las alteraciones en los volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos, las alteraciones ventilatorias se clasifican en **obstructivas** y **restrictivas** (Figura 4.6. y Tabla 4.1).

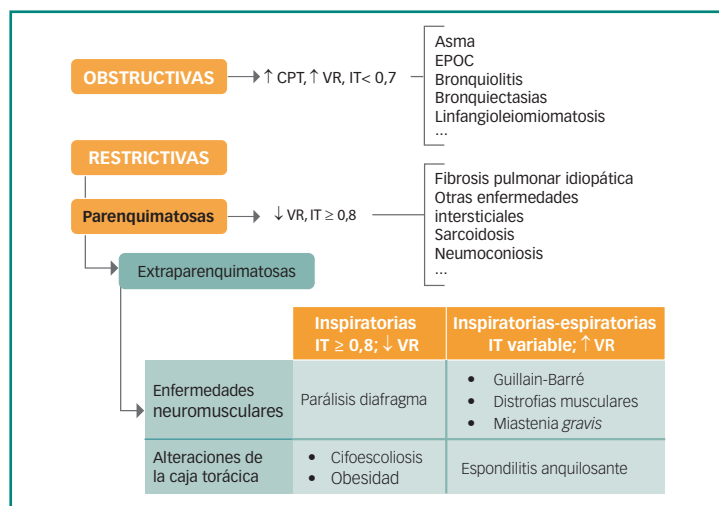
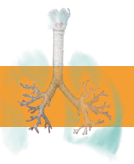


Figura 4.6. Enfermedades respiratorias frecuentes por categorías diagnósticas.



|                                                            | CPT  | VR    | CV   | FEV <sub>1</sub> | TIFFENEAU         | PIM    | PEM    |
|------------------------------------------------------------|------|-------|------|------------------|-------------------|--------|--------|
| Obstruccion                                                | No ↑ | No ↑  | No ↓ | ↓                | ↓ (< 70% o < LIN) | N      | N      |
| Restricción parenquimatosa                                 | ↓    | ↓     | ↓    | No ↓             | No ↑ (≥ 80%)      | N      | N      |
| Restricción extraparenquimatosa inspiratoria               | ↓    | ↓ o N | ↓    | No ↓             | No ↑ (≥ 80%)      | No ↓ * | N      |
| Restricción extraparenquimatosa inspiratoria y espiratoria | ↓    | ↑     | ↓    | No ↓             | Variable          | No ↓ * | No ↓ * |

\* Disminuidas en las causas de origen neuromuscular.

Tabla 4.1. Alteraciones de la función ventilatoria.

## Alteraciones obstructivas

Se caracterizan por una **dificultad para el vaciamiento pulmonar**, aunque la entrada del aire sea normal o casi normal, lo que se traduce en una disminución en los flujos espiratorios para cualquier volumen pulmonar y un aumento del volumen residual. Inicialmente, disminuye el  $FEF_{25\%-75\%}$  y se altera la fase final de la curva flujo-volumen espiratoria, que tiende a hacerse cóncava por la disminución en el flujo espiratorio.

A medida que avanza la enfermedad, se observa una disminución progresiva del  $FEF_{25\%-75\%}$  del índice de Tiffeneau (que es el parámetro que define la alteración), un aumento del VR con CPT normal o aumentada ► MIR 18-19, 23; MIR 14-15, 13; MIR 13-14, 140, así como un aumento de la relación VR/CPT y un descenso de la CV por aumentar el VR. Se acepta que, en personas adultas, un descenso del índice de Tiffeneau por debajo de 0,7 define el trastorno obstructivo.

### Recordar

- La obstrucción se define por un coeficiente  $VEF_1/CVF$  que está disminuido.

## ● Obstrucción de la vía aérea superior

La **forma de la curva flujo-volumen (Figura 4.7)** es el método más sensible para detectar una obstrucción de la vía aérea superior ► MIR 16-17, 24.

Se describen tres patrones:

- La **obstrucción fija**, que afecta por igual a la rama inspiratoria y a la espiratoria.
- La **obstrucción variable intratorácica**, que afecta fundamentalmente a la rama espiratoria.
- La **obstrucción variable extratorácica**, que reduce los flujos inspiratorios.

El diferente comportamiento en estas dos últimas se debe a la influencia de las presiones pleurales sobre la vía aérea: durante la espiración forzada se ve comprimida la vía aérea intratorácica, por lo que se afecta más la rama espiratoria, mientras que durante la inspiración la presión negativa intrapleural se transmite a la vía aérea y tiende a dilatarla. Fuera del tórax, la única presión que influye es la que existe dentro de la vía aérea, que es negativa en la inspiración y positiva en la espiración; por ese motivo en la obstrucción variable extratorácica se ve alterada la rama inspiratoria.

## Alteraciones restrictivas

Se caracterizan por la dificultad para el llenado de aire pulmonar, que origina una disminución en los volúmenes pulmonares, especialmente la CPT y la CV. El diagnóstico de alteración restrictiva se establece en presencia de una CPT menor del 80% del valor teórico.

Según dónde se localice la restricción al llenado, se clasifican en **parenquimatosas** (en los pulmones) y **extraparenquimatosas** (en la pared torácica o el sistema neuromuscular).

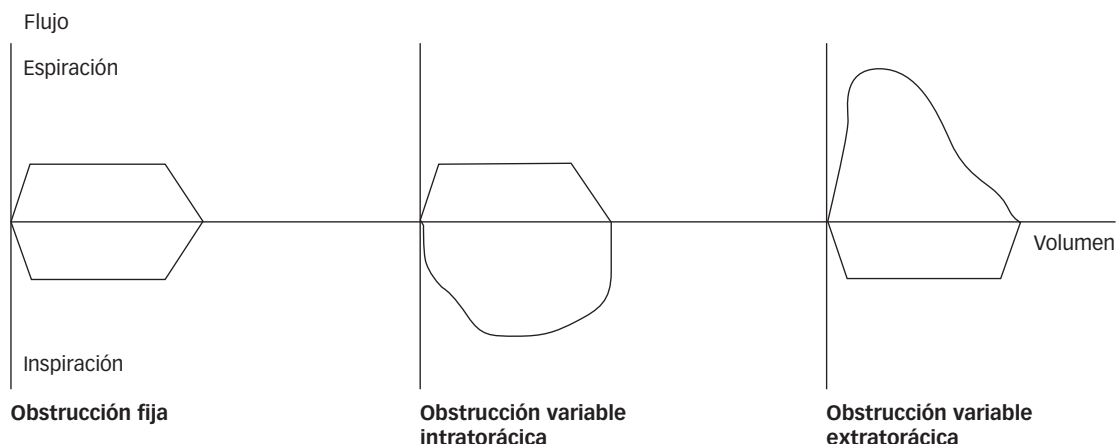
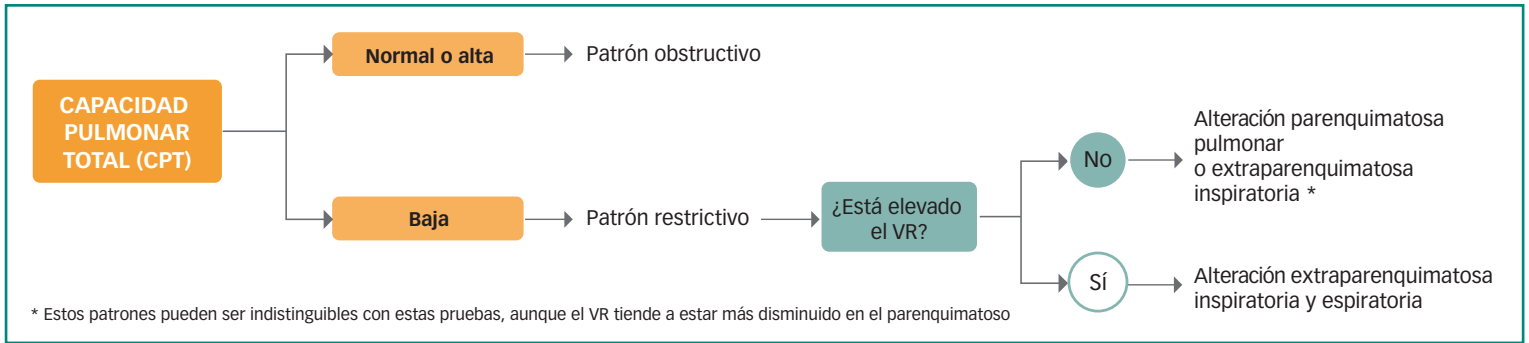


Figura 4.7. Alteraciones obstructivas de la vía aérea superior.





**Figura 4.8.** Esquema de patrones espirométricos.

Estas últimas, a su vez, se dividen en dos grupos, unas en las que predomina la restricción durante la inspiración y otras en las que se afectan tanto la inspiración como la espiración (**Figura 4.8**).

### Recuerda

- En las restricciones, la CPT es siempre baja. Este parámetro no se puede calcular con la espirometría simple.

En las **alteraciones parenquimatosas**, como la fibrosis pulmonar idiopática, al pulmón le cuesta llenarse de aire por la rigidez que presenta el parénquima y el VR suele disminuir con un flujo espiratorio normal o casi normal.

Cuando la enfermedad es **extraparenquimatosa** por disfunción inspiratoria, también predomina la dificultad para llenar de aire los pulmones, por ejemplo, por debilidad o parálisis del diafragma, músculo exclusivamente inspiratorio. No así los intercostales, que intervienen en la inspiración y espiración forzadas. Sin embargo, el VR y el flujo durante la espiración no suelen afectarse. Es característico el empeoramiento de la CVF en decúbito en la parálisis diafragmática.

En los casos de restricción extraparenquimatosa con disfunción de la inspiración y la espiración, al pulmón le cuesta tanto llenarse de aire como vaciarse, por lo que el VR suele aumentar.

### Recuerda

- Restricción parenquimatosa, VR bajo.
- Restricción extraparenquimatosa inspiratoria y espiratoria, VR normal o alto.

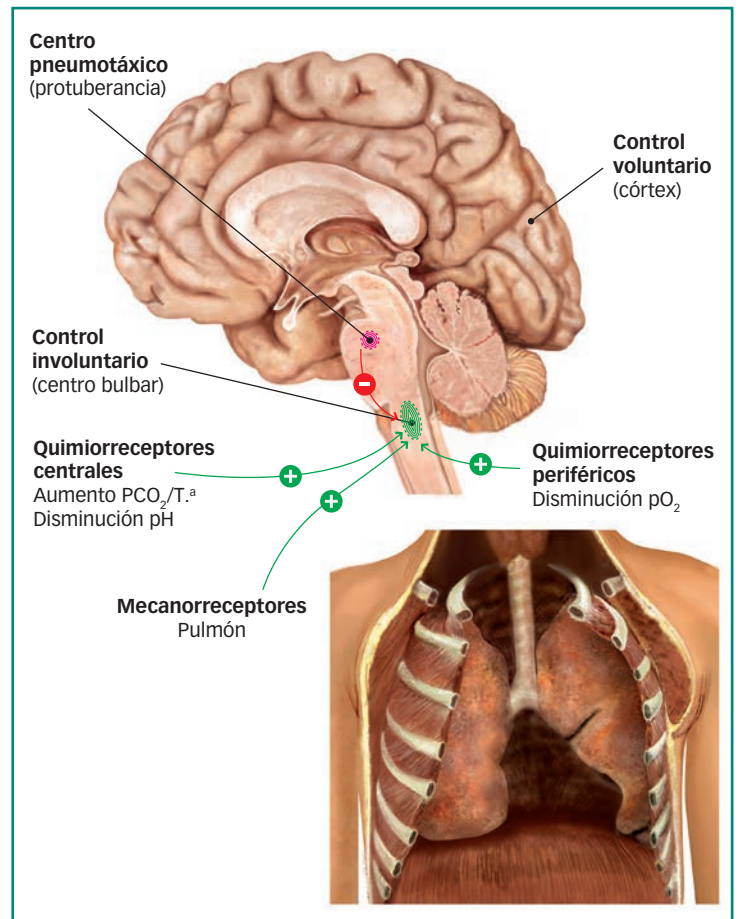
## Regulación nerviosa de la ventilación

Existen **dos sistemas de control de la respiración** (**Figura 4.9**), uno **voluntario** y otro **involuntario**.

- El **sistema voluntario** se localiza en las neuronas de la corteza cerebral y es responsable de la capacidad de estimular o inhibir el impulso respiratorio de forma consciente.

- El **control automático** o involuntario se ubica principalmente en un centro bulbar, que es el más importante por ser origen de los estímulos inspiratorios regulares, influenciado por diversos factores que estimulan dicho impulso. Así, el incremento de la presión parcial de  $\text{CO}_2$  en sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), el descenso de la  $\text{PaO}_2$ , la disminución del pH y el aumento de la temperatura del líquido cefalorraquídeo son estimulantes de la ventilación.

En condiciones normales, el más importante es la hipercapnia, debido a que el principal estimulante directo del centro bulbar es el ion  $\text{H}^+$ , que atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que los cambios en el pH sanguíneo no afectan tanto al impulso ventilatorio como los cambios bruscos en la  $\text{PaCO}_2$ , que sí difunde fácilmente. Una vez que el  $\text{CO}_2$  ha atravesado la barrera hematoencefálica se une al agua en la reacción  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$ , que se disocia en anión bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) y  $\text{H}^+$ , este último responsable del aumento de la ventilación.



**Figura 4.9.** Control de la respiración.



Sin embargo, en pacientes con retención crónica de  $\text{CO}_2$ , como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el principal estímulo pasa a ser la hipoxemia, pues el centro bulbar en pocos días se “acostumbra” a trabajar con elevadas concentraciones de  $\text{CO}_2$  y se hace insensible a su incremento, dado que el ajuste renal en respuesta al aumento de  $\text{PaCO}_2$  tiende a la retención de  $\text{HCO}_3^-$ , que pasa al líquido cefalorraquídeo (LCR), se une al  $\text{H}^+$  y reduce su concentración. Por ello, no se deben emplear altas fracciones inspiradas de  $\text{O}_2$  en estos pacientes, para no inhibir el estímulo derivado de la hipoxemia, que pasa a ser el más importante.

## Recuerda

- La hipercapnia es el principal estímulo respiratorio, excepto en la EPOC, que es la hipoxemia.

En el control automático intervienen, además, los siguientes receptores:

- **Receptores periféricos.** Llevan información al centro bulbar, como los del seno carotídeo (a través del glosofaríngeo) o del cuerpo aórtico (a través del vago), muy sensibles a los descensos de la  $\text{PaO}_2$  (incluso más que el núcleo bulbar).
- **Mecanorreceptores pulmonares.** Algunos localizados en bronquios y bronquiolos. Responden al estiramiento del parénquima pulmonar mediante el envío de señales inhibitorias a través del nervio vago, que tienden a hacer cesar la inspiración, haciéndola más corta y aumentando así la frecuencia respiratoria (reflejo de Hering-Breuer).
- **Receptores de irritación de las vías respiratorias,** que también originan la tos y el estornudo.
- **Otros receptores “J” yuxtacapilares.** Se estimulan al aumentar el volumen de los vasos capilares pulmonares, como ocurre en el edema pulmonar cardiogénico.

En la protuberancia alta existe, además, un centro pneumotáxico que envía señales inhibitorias al centro bulbar cuando se ha iniciado la inspiración y es el principal determinante de su duración. Así, el estímulo intenso desde este núcleo hará las inspiraciones más cortas e incrementará, por tanto, la frecuencia respiratoria.

Es tema de discusión la existencia de un núcleo protuberancial apnéustico cuya función es inversa a la del pneumotáxico.

## 4.3. Circulación pulmonar

El sistema vascular pulmonar está formado por una **red de vasos diferentes de los de la circulación sistémica**. Las paredes arteriales y arteriolas son mucho más finas y, en consecuencia, la resistencia que oponen al flujo sanguíneo es mucho menor, por lo que las presiones medidas en territorio pulmonar son mucho más bajas que sus equivalentes en la circulación sistémica. Así, la presión media de la arteria pulmonar ronda los 15 mmHg, frente a los 90-100 mmHg que existen en la aorta. Por ello, en condiciones de normalidad, la masa muscular del ventrículo derecho es mucho menor que la del ventrículo izquierdo, pues debe vencer una menor resistencia al flujo.

Otra diferencia capital es la **respuesta a la hipoxemia**. En las arterias sistémicas, si la sangre lleva un contenido bajo de oxígeno, se produce vasodilatación para aumentar en lo posible el aporte de oxígeno a los tejidos.

Por el contrario, las arterias pulmonares responden a la hipoxia alveolar con una vasoconstricción **MIR 23-24, 31**, que impide perfundir unidades alveolares mal ventiladas. Con esto se logra mantener el equilibrio ventilación/perfusión. Este reflejo de vasoconstricción hipóxica pulmonar es un eficaz mecanismo para compensar la alteración sobre la  $\text{PaO}_2$  que producen las enfermedades pulmonares, pero si se mantiene, provoca cambios proliferativos en la pared arterial que causan **hipertensión pulmonar**.

La **perfusión** no es igual en todas las partes del pulmón, pues en bipedestación la presión hidrostática es mayor en las bases que en los vértices, lo que hace que las bases estén mejor perfundidas.

Clásicamente, se habla de la existencia de **tres zonas** debido al juego entre las presiones arterial, venosa y alveolar (se debe recordar que los vasos están englobados por alvéolos llenos de aire):

- En la **zona 1**, no hay flujo de sangre de arteria a vena, pues la presión alveolar es mayor que ambas a lo largo de todo el ciclo cardíaco.
- En la **zona 2**, la presión arterial sistólica supera la alveolar, pero esta es mayor que la venosa, por lo que el flujo es intermitente (durante el pico sistólico).
- En la **zona 3**, la presión alveolar es menor que las otras dos, por lo que hay flujo de forma continua, independiente de la misma.

En condiciones normales, lo más aceptado es que, en bipedestación, existe zona 2 en la parte superior y zona 3 en la inferior de los pulmones, mientras que en decúbito, solo zona 3. La zona 1 solo aparece en condiciones de enfermedad (hipovolemia, hipotensión pulmonar, etc.) o ventilación mecánica con presiones alveolares continuamente elevadas, como la aplicación de PEEP (presión positiva en la espiración).

## Recuerda

- En la circulación pulmonar, la hipoxia provoca vasoconstricción.

Si se produce un aumento del gasto cardíaco y, por tanto, del flujo pulmonar (p. ej., en el ejercicio físico), se ponen en marcha unos mecanismos para conseguir que el aumento de la presión de la arteria pulmonar sea muy pequeño, como el **fenómeno de reclutamiento de capilares “de reserva”**, normalmente cerrados, y la **distensión de los vasos**, de paredes finas, como se ha comentado.

El **aumento de las resistencias vasculares pulmonares** puede ser por:

- El **reflejo de la vasoconstricción** por la hipoxia alveolar (usualmente, el mecanismo más importante).
- El **aumento del grosor y de la resistencia de las paredes vasculares** por proliferación muscular y endotelial.
- La **presencia de trombos** en el lecho capilar que disminuye la sección transversal total del mismo.
- La **desestructuración de la histoarquitectura capilar** por fenómenos de fibrosis y cicatrización. Cuando esto ocurre, la presión en la arteria pulmonar debe elevarse para mantener el gasto cardíaco y vencer ese aumento de resistencia que presenta el lecho vascular.

Las arterias bronquiales (ramas de la circulación sistémica) llevan entre el 1-2% del gasto cardíaco izquierdo, irrigan las estructuras de sostén (tabiques conjuntivos, bronquios y bronquiolos) y drenan las venas pulmonares, por lo que el gasto del ventrículo derecho es algo menor que el del izquierdo.



Para cuantificar los parámetros de la hemodinámica pulmonar (presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media, presión de enclavamiento pulmonar, resistencia vascular pulmonar, etc.) se emplean el catéter de Swan-Ganz y procedimientos matemáticos indirectos. Además, actualmente, la ecocardiografía permite la estimación de alguno de estos parámetros.

Hay que recordar que la presión de enclavamiento pulmonar es tan solo unos 2 mmHg superior a la de la aurícula izquierda y que se eleva si esta aumenta, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca. Asimismo, el pulmón tiene una amplia red de capilares linfáticos que se originan en el tejido intersticial y desembocan en los ganglios hiliares, encargados de drenar líquido, proteínas y partículas que llegan al espacio alveolar desde el intersticio, por presentar esos capilares presiones negativas en su interior (no hay linfáticos alveolares).

## 4.4. Intercambio gaseoso

### ■ Recuerdo fisiológico

Para que el aparato respiratorio desarrolle de forma adecuada su función (el intercambio de gases en el alvéolo) es necesaria la integridad de los tres mecanismos que intervienen en dicho proceso, es decir, la ventilación adecuada de los espacios aéreos, la difusión de los gases a través de la membrana alveolocapilar y la adecuada perfusión de las unidades alveolares.

### Ventilación

Del volumen de aire que se moviliza en la respiración normal, no todo interviene en el intercambio de gases (básicamente, captación de  $O_2$  y eliminación de  $CO_2$ ). Se denomina **ventilación total o volumen minuto** al volumen total de aire movilizado en 1 minuto, es decir, el volumen corriente (500 mL) por el número de respiraciones en 1 minuto (frecuencia respiratoria en reposo: 12-16 rpm). Como se ha comentado, una parte del volumen corriente (150 mL) renueva el espacio muerto anatómico y, por tanto, no llega al lugar de intercambio (alvéolos). Así, la ventilación alveolar resulta de multiplicar 350 mL (volumen corriente - volumen del espacio muerto) por la frecuencia respiratoria; ese es el volumen real de aire que interviene en el intercambio gaseoso en 1 minuto.

El parámetro fundamental para determinar el estado de la ventilación en una persona es la  $PaCO_2$ . Además, ya se comentó que la  $PaCO_2$  es el principal mecanismo de regulación a nivel bulbar de la ventilación. La  $PaCO_2$  se puede estimar con la siguiente fórmula:

$$PaCO_2 = \frac{0,8 \times VCO_2}{VA}$$

Donde  $VCO_2$  representa la cantidad total de  $CO_2$  que se produce por minuto, resultado del metabolismo celular, y VA es la ventilación alveolar por minuto, siendo 0,863 la constante de proporcionalidad.

Fácilmente se deduce de esta fórmula que, si disminuye la ventilación alveolar, aumenta la  $PaCO_2$ . ► MIR 18-19, 48; MIR 13-14, 137; MIR 12-13, 50.

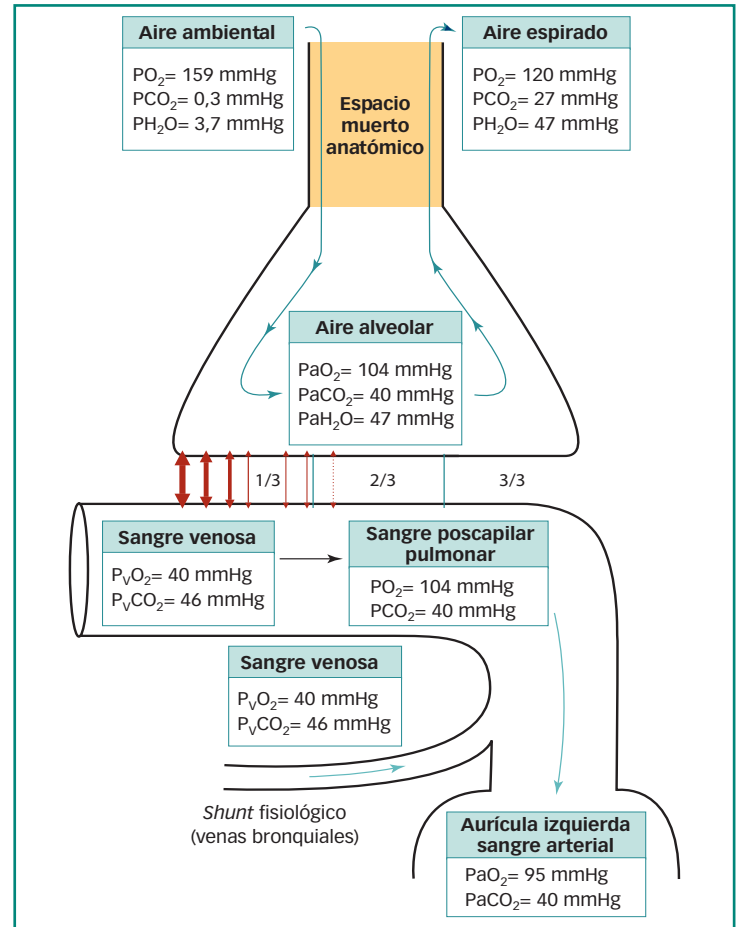
*Recuerda*

- Hipoventilación es sinónimo de hipercapnia.

## Difusión

La membrana alveolocapilar debe permitir el intercambio de los gases  $CO_2$  y  $O_2$ , que difunden por gradiente de presiones parciales desde el alvéolo a la sangre en el caso del oxígeno y en sentido inverso en el caso del  $CO_2$ . Conviene recordar que la capacidad de difusión del  $CO_2$  es unas 20 veces mayor que la del  $O_2$ , por lo que, en general, en la insuficiencia respiratoria la disminución de la  $PaO_2$  suele preceder al aumento de  $PaCO_2$ .

En la **Figura 4.10** se representan las **presiones parciales de los gases** en los distintos puntos del aparato respiratorio.



**Figura 4.10.** Presiones parciales de los gases en las distintas partes del aparato respiratorio.

En condiciones normales, basta el tercio inicial de recorrido del capilar junto al alvéolo (tiempo de tránsito de los hematíes a través del lecho capilar) para que se igualen las presiones, es decir, para que el intercambio gaseoso tenga lugar. En los restantes dos tercios de recorrido no hay difusión de gases, pues ya no existe gradiente de presiones. Por eso es raro que una alteración del intercambio gaseoso llegue a producir hipoxemia en reposo, ya que queda mucho tiempo de "reserva" por si hubiese alguna alteración en la membrana alveolocapilar que la engrosase o fuera menor su superficie de intercambio.

## Adecuación ventilación/perfusión

La adecuada relación entre la ventilación y la perfusión de las unidades alveolares de intercambio es necesaria para asegurar un correcto intercambio de gases. Es decir, que los alvéolos bien ventilados deben estar, además, bien perfundidos para que dicha ventilación sea útil.



Esta concordancia entre ventilación/perfusión ( $V/Q$ ) determina la presión parcial de  $O_2$  y  $CO_2$  en la sangre que abandona cada unidad alveolocapilar y puede verse alterada, de modo que los dos extremos son (Figura 4.11):

- Si una unidad está poco ventilada (la relación tiende a 0, pues el numerador así lo hace). Se comporta como un cortocircuito (*shunt*) de sangre venosa no oxigenada (pues no ha sufrido intercambio gaseoso alguno) que se mezcla con la sangre oxigenada por otras unidades en las venas pulmonares y aurícula izquierda. La composición de la sangre que sale de esa unidad será similar a la de la sangre venosa que llegó al capilar pulmonar.
- Si una unidad está pobremente perfundida (la relación tiende a infinito) se comporta como espacio muerto fisiológico que no interviene en el intercambio y la poca sangre que salga tendrá unas presiones de  $O_2$  y  $CO_2$  similares a las del aire alveolar.

La situación ideal es la concordancia completa entre la ventilación y la perfusión, por lo que la  $V/Q$  tiende al valor de 1. No obstante, en bipedestación existe un gradiente de ventilación desde los vértices (peor ventilados por la disposición anatómica de la vía aérea) hasta las bases (mejor ventiladas) y un gradiente de perfusión desde los vértices (peor perfundidos) hasta las bases (mejor perfundidos por efecto de la gravedad) ▶ MIR 20-21, 30.

El gradiente de perfusión es más marcado que el de ventilación, por lo que, en los vértices, la relación  $V/Q$  es algo mayor (la sangre tiene una  $PaO_2$  mayor y una  $PaCO_2$  menor) que en las bases. El valor medio de la relación  $V/Q$  de un pulmón sano es 0,8.

## ■ Evaluación del intercambio gaseoso

En la valoración del intercambio gaseoso se utilizan la gasometría arterial, la pulsioximetría y la capacidad de difusión.

## Gasometría arterial

Se obtiene una muestra de sangre mediante una punción arterial, en general la radial o la humeral. El análisis suele incluir el pH, la  $PaO_2$ , la  $PaCO_2$ , el  $HCO_3^-$  o el exceso de bases (EB) y el gradiente o diferencia alveoloarterial de oxígeno ( $D[A-a]O_2$ ).

El oxígeno se transporta en la sangre de dos formas. La mayoría, dada su afinidad, va unida a la hemoglobina (formando la oxihemoglobina, hemoglobina saturada con  $O_2$ ), de tal manera que cada gramo de hemoglobina saturada transporta 1,34 mL de  $O_2$ .

El porcentaje de la hemoglobina que se encuentra saturada con  $O_2$  (%Sat) depende de la  $PaO_2$  y la relación sigue una curva sigmoidea conocida como curva de disociación de la hemoglobina (Figura 4.12) ▶ MIR 17-18, 43.

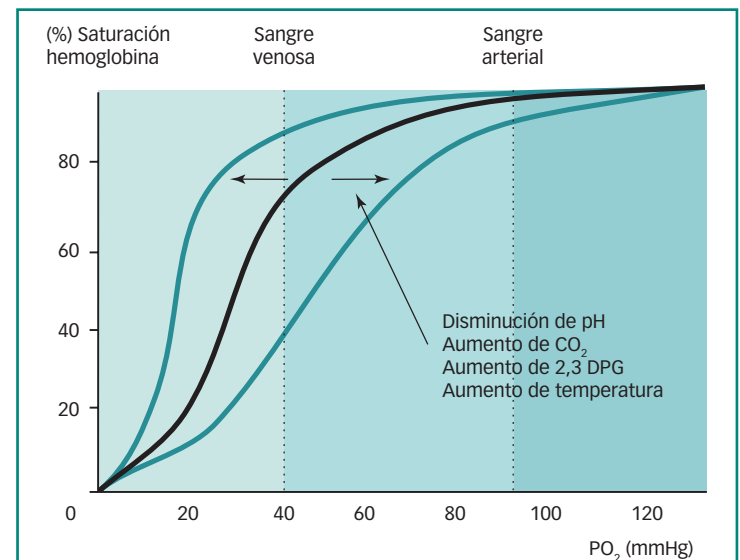


Figura 4.12. Curva de disociación de la hemoglobina.

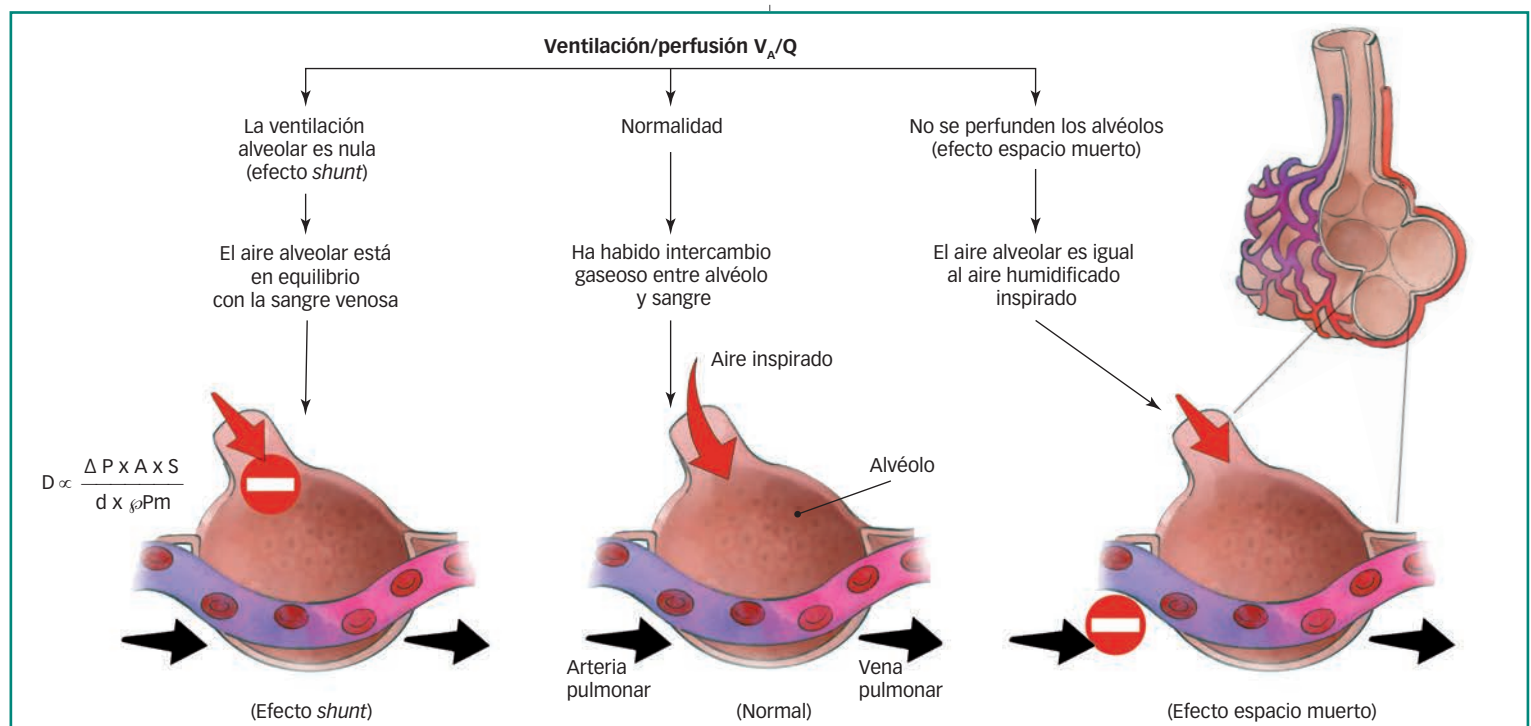


Figura 4.11. Intercambio gaseoso.

Observa cómo la acidosis desplaza la curva hacia la derecha; es decir, hace que la hemoglobina se desprenda del  $O_2$  con mayor facilidad. Este fenómeno se conoce como **efecto Böhr**.

Una pequeña proporción del  $O_2$  (aproximadamente el 3%) va disuelto en el plasma, exactamente 0,003 mL de  $O_2$  por 100 mL de sangre por mmHg de  $PaO_2$ .

En general, la mejor forma de evaluar el estado de oxigenación es la medida de la  $PaO_2$ , aunque en ocasiones, por ejemplo, cuando un tóxico desplaza el  $O_2$  de su unión a la Hb, como el monóxido de carbono (CO), el resultado puede ser normal, siendo necesario conocer el porcentaje de saturación real para evaluarlo.

## Recuerda

- La gran mayoría del oxígeno se transporta unido a la hemoglobina.

Otro parámetro de gran interés que aporta la gasometría es el gradiente o **diferencia alveoloarterial de oxígeno** ( $D[A-a]O_2$ ), que es la diferencia entre la presión alveolar de  $O_2$  ( $PAO_2$ ) y la presión arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ). Para hallarlo es necesario calcular la presión parcial de  $O_2$  en el alvéolo ( $PAO_2$ ), que para su cálculo requiere conocer:

- La  **$FiO_2$**  (concentración fraccionada de  $O_2$  en el aire inspirado, 0,21 en aire ambiental, pues el  $O_2$  supone el 21% de su composición).
- La **presión barométrica ambiental** (PB = presión atmosférica, 1 atmósfera = 760 mmHg a nivel del mar).
- La **presión parcial del vapor de agua en el aire inspirado** ( $PH_2O$  = 47 mmHg).
- La  **$PaCO_2$** .
- El **cociente respiratorio** (la relación entre producción de  $CO_2$  y consumo de  $O_2$ ; en condiciones normales, 0,8).

$$PaO_2 = (FiO_2 \times [PB - PH_2O]) - (PaCO_2/R)$$

En personas jóvenes sin enfermedad, el valor del gradiente alveoloarterial de  $O_2$  es menor de 15 mmHg cuando respiran aire ambiente. A medida que avanza la edad, el gradiente normal aumenta, de modo que, en personas mayores, el valor normal puede llegar a ser de 30 mmHg.

El transporte del  $CO_2$  por la sangre difiere del de oxígeno. En general, se transportan unos 4 mL de  $CO_2$  por decilitro de sangre venosa. Aproximadamente, el 7% va disuelto en el plasma. Un 70% es transportado en forma de anión bicarbonato. Los hematíes son ricos en anhidrasa carbónica, enzima que acelera enormemente la reacción natural del  $CO_2$  con el  $H_2O$  para formar ácido carbónico,  $H_2CO_3$  (que se disocia en  $HCO_3^-$ , que pasa al plasma) y  $H^+$  (que es neutralizado con rapidez por tampones intracelulares, sobre todo la hemoglobina). El restante 20-30% va unido a la hemoglobina y forma la carbaminohemoglobina. Existe una curva de disociación del  $CO_2$  y la hemoglobina similar a la del  $O_2$ , aunque tiene forma exponencial, no sigmoidea.

La unión del oxígeno a la hemoglobina desplaza de su unión al  $CO_2$ ; este hecho se conoce como **efecto Haldane**, que es cuantitativamente incluso más importante para el transporte de  $CO_2$  que el efecto Böhr para el  $O_2$ . La mejor forma de evaluar el estado de la eliminación de  $CO_2$  es la  $PaCO_2$ .

## Pulsioximetría

Mediante el **pulsioxímetro** se puede conocer el **grado de saturación de la hemoglobina por el  $O_2$**  (%Sat). Se coloca una pinza o dedil en un dedo del paciente y aparece en la pantalla en todo momento el %Sat, por lo que es el método de elección para vigilar la oxigenación en pacientes críticos o inestables.

Este dispositivo mide la absorción de luz por la hemoglobina en sangre arterial a través de dos longitudes de onda: una para la hemoglobina oxigenada y otra, para la reducida.

También tiene la ventaja de la rapidez y el carácter incruento de su determinación, por lo que en los servicios de Urgencias es, por lo general, el método empleado para realizar la primera aproximación respecto al estado de oxigenación del paciente que acude con compromiso respiratorio.

Los principales inconvenientes de la técnica son:

- Si disminuye la perfusión o la temperatura cutánea, si hay arritmias graves o temblores importantes, la señal del oxímetro es menos fiable.
- Cuando existen variantes de la hemoglobina (carboxihemoglobina y metahemoglobina) no reconocidas con este método.

Sin embargo, en la **gasometría se emplea el cooxímetro**, que utiliza cuatro longitudes de onda y no dos, de manera que reconoce las hemoglobinas oxigenada, reducida, carboxihemoglobina y metahemoglobina. Además, la oximetría es poco sensible a los cambios de  $PaO_2$  que acontecen por encima de 60 mmHg, si bien esto no suele tener relevancia clínica.

Cuando se usa el oxímetro, es fundamental conocer con detalle la curva de disociación de la oxihemoglobina (**Figura 4.12**). Esta curva tiene forma sigmoidea, de manera que se pueden diferenciar tres partes. Al inicio, con las presiones de  $O_2$  más bajas, la pendiente de la curva es pequeña, aunque de menor interés, pues estos valores de  $PaO_2$  son prácticamente incompatibles con la vida. En la parte media, la pendiente es muy grande, hecho fundamental, pues pequeñas variaciones en la  $PaO_2$  producirán grandes cambios en la saturación de la hemoglobina. En la parte final, la pendiente vuelve a ser pequeña (fase de "meseta"), por lo que cambios grandes de  $PaO_2$  casi no afectan al %Sat, pues ya con una  $PaO_2$  de 60 mmHg, el %Sat es aproximadamente del 90%, valor suficiente para asegurar una adecuada oxigenación tisular en la mayoría de las ocasiones. La P50 es la  $PaO_2$  para la que la Hb se encuentra saturada al 50% (25-27 mmHg).

Es de capital importancia conocer también los factores que modifican el grado de afinidad de la Hb por el oxígeno, o lo que es equivalente, que desplazan la curva de disociación a la derecha (con lo que la afinidad es menor y la Hb requiere  $PaO_2$  mayores para captar el  $O_2$ ) o a la izquierda (**Tabla 4.2**).

| DESPLAZAMIENTO A LA DERECHA                                                                                                                              | DESPLAZAMIENTO A LA IZQUIERDA                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descenso del pH (efecto Böhr), aumento de hidrogeniones<br>Aumento de la $PaCO_2$<br>Aumento del 2,3 difosfoglicerato (DPG)<br>Aumento de la temperatura | Aumento del pH<br>Descenso de la $PaCO_2$<br>Descenso del 2,3 difosfoglicerato (DPG)<br>Descenso de la temperatura |

**Tabla 4.2.** Factores que modifican la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.



## Capacidad de difusión

Se estima mediante la **determinación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono** (DLCO). Se inspira una pequeña cantidad conocida de CO mezclada con aire, se mantiene en los pulmones durante 10 s, al cabo de los cuales se expulsa y se mide la cantidad que queda al final del aire espirado, parte que procede de los alvéolos. El CO que “falta” generalmente ha difundido a través de la membrana alveolocapilar y se ha unido a la Hb de los hematíes que pasan por los capilares alveolares, si no hay fugas aéreas.

La cantidad de CO absorbida por minuto y por mmHg de gradiente de presión entre el alvéolo y la sangre capilar es la DLCO.

El **valor corregido de la DLCO** (KCO) resulta de dividir la DLCO entre el valor del volumen alveolar. Ambos datos están tabulados para la edad, el sexo y la talla del paciente. Son necesarios volúmenes de ventilación no excesivamente pequeños para que el resultado obtenido sea válido.

Como la DLCO mide una difusión de un gas en un líquido, su valor sigue las leyes físicas que regulan este hecho. Así: la velocidad de difusión de un gas en un líquido (D) es directamente proporcional al gradiente de presiones (DP), a la superficie de contacto (A) y a su solubilidad (S), e inversamente proporcional a la distancia de difusión (d) y la raíz cuadrada de su peso molecular (PM).

El **coeficiente de difusión** en el agua es constante para cada gas; considerando el valor 1 para el  $O_2$ , al  $CO_2$  le correspondería 20,3 y al CO, 0,81. Dadas las dificultades técnicas para calcular la capacidad de difusión del  $O_2$ , que es la que interesa en realidad, se hace una estimación indirecta mediante la DLCO.

Según esto, hay **cinco factores** fundamentales que determinan el valor de la DLCO:

- **Superficie de intercambio** (la superficie alveolocapilar total). La causa más frecuente de disminución en la DLCO es la pérdida de dicha superficie por destrucción del parénquima (enfisema, fibrosis pulmonar, etc.), hecho más importante que el propio aumento de grosor de la membrana alveolocapilar.
- **Concentración de Hb en la sangre**. La Hb es la “encargada” de fijar el CO y, si existe anemia, puede dar un valor de DLCO falsamente bajo, ya que el CO difunde bien pero no hay Hb que lo fije. Por este motivo, hay que corregir el valor de DLCO con la Hb del paciente.
- **Volumen de sangre en los capilares pulmonares que intervienen en el intercambio**. Por el mismo motivo (más volumen de sangre, más hemoglobina).
- **Grado de discordancia entre la ventilación y la perfusión pulmonares**.
- **Espesor de la membrana alveolocapilar** (distancia de difusión).

Mediante la DLCO se hace una estimación del estado funcional de la membrana alveolocapilar.

La DLCO disminuye típicamente en el **enfisema** (la destrucción de las paredes de los alvéolos disminuye la superficie total de intercambio gaseoso), las **enfermedades intersticiales** (la fibrosis intersticial produce destrucción de unidades de intercambio y del volumen total de sangre en los capilares pulmonares) y en las **enfermedades vasculares**, como el TEP recurrente y la hipertensión pulmonar (en las que se reduce

la superficie total capilar pulmonar y el volumen de sangre capilar pulmonar) ► **MIR 17-18, 145**.

### Recuerda

- La DLCO disminuye siempre que la superficie total de intercambio gaseoso se reduzca.

La DLCO aumenta en dos situaciones:

- En las **fases iniciales de la insuficiencia cardíaca congestiva**. Se incrementa el contenido de sangre en los capilares pulmonares por congestión; de ahí que, al haber más hemoglobina, “secuestre” más difusión de CO. Si sigue avanzando la enfermedad, el edema alveolar y el del intersticio pulmonar dificultan la difusión, y la DLCO puede ser normal o incluso baja.
- En la **hemorragia alveolar** (enfermedad de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, lupus eritematoso sistémico (LES), legionelosis, poliangeítis microscópica, Wegener, etc.). La hemoglobina de los hematíes vertidos al alvéolo también capta CO, que disminuye en el aire espirado, por lo que el valor de la DLCO se eleva.

## Mecanismos de hipoxemia

Se considera que existe hipoxemia cuando la  $PaO_2$  es menor de 80 mmHg. Conviene hacer una distinción terminológica entre los términos hipoxemia (descenso del  $O_2$  en la sangre) e hipoxia (déficit de la oxigenación y aprovechamiento del  $O_2$  en los tejidos).

El aporte de oxígeno a los tejidos es el producto del contenido de  $O_2$  ( $O_2$  disuelto más unido a la hemoglobina) por el gasto cardíaco. Según el factor afectado de esta ecuación se pueden deducir los mecanismos de hipoxia:

- **Hipoxémica**: descenso de  $O_2$  disuelto en sangre, cuyas causas se exponen más adelante.
- **Anémica**: falta hemoglobina, el principal transportador sanguíneo del  $O_2$ , o la intoxicación por CO.
- **Circulatoria**: descenso del gasto cardíaco o isquemia periférica.
- **Citotóxica o disóxica**: en caso de que un tóxico impida a las mitocondrias captar o utilizar el  $O_2$ , como las intoxicaciones por cianuro o la sepsis por gramnegativos.

Existen varios mecanismos causantes de hipoxemia, que pueden diferenciarse según el valor de la  $PaCO_2$ , de la  $D(A-a)O_2$  y de la respuesta al tratamiento con oxígeno suplementario:

- **Disminución de la  $PO_2$  en el aire inspirado**. Es el mecanismo que origina la hipoxemia en individuos que ascienden a gran altitud y en los que respiran aire con presión inspiratoria de oxígeno ( $PI_{O_2}$ ) menor de lo normal. Por ejemplo, en el confinamiento en espacios reducidos y herméticos. La  $D(A-a)O_2$  es normal y el tratamiento con  $O_2$  corrige la hipoxemia, pues la  $PaO_2$  disminuye porque lo hace la  $PAO_2$ .
- **Hipoventilación**. Muchas situaciones (alteraciones del centro respiratorio, neuromusculares, de la pared torácica, de las vías aéreas superiores o de los propios pulmones) conllevan hipoventilación alveolar. Estos casos se reconocen por el aumento de la  $PaCO_2$ . La  $D(A-a)O_2$  permanece inalterada ► **MIR 16-17, 150** y si aumenta, hay que pensar en la existencia de un mecanismo adicional a nivel pul-



monar causante de hipoxemia acompañante, como el *shunt* o la discordancia V/Q ► **MIR 14-15, 62**.

El tratamiento con O<sub>2</sub> consigue corregir la hipoxemia, pues la PaO<sub>2</sub> desciende porque la PAO<sub>2</sub> disminuye a expensas del aumento de la PACO<sub>2</sub>.

- **Cortocircuito o efecto *shunt*.** Hace referencia a la situación en que existen alvéolos perfundidos que no son ventilados, como ocurre en:

- **Colapso alveolar** (atelectasia).
- **Ocupación del espacio aéreo** por hemorragia alveolar (enfermedad de Goodpasture, etc.), edema pulmonar cardiogénico o no (algunos tóxicos capaces de inducir la aparición de edema pulmonar no cardiogénico son los salicilatos, los opiáceos, el monóxido de carbono o el cianuro), material purulento (neumonías).
- **Cortocircuitos vasculares intrapulmonares hereditarios** (Rendu-Osler-Weber, etc.) o adquiridos (cirrosis, que a veces induce a la aparición de malformaciones vasculares pulmonares, etc.) o extrapulmonares (CIA, etc.).

La PaCO<sub>2</sub> es normal o incluso desciende por la hiperventilación reactiva que acontece. La D(A-a)O<sub>2</sub> se eleva. La administración de O<sub>2</sub> no consigue corregir por completo la hipoxemia ► **MIR 15-16, 121; MIR 15-16, 123**, si bien en la clínica se emplea para que ayude a elevar la PaO<sub>2</sub> tan pronto se vaya resolviendo la situación que origina el *shunt* (p. ej., en una neumonía, a medida que se vaya reabsorbiendo el contenido purulento, la oxigenoterapia será más eficaz).

## Recorda

- El *shunt* es el único mecanismo de hipoxemia que no se corrige con O<sub>2</sub>.

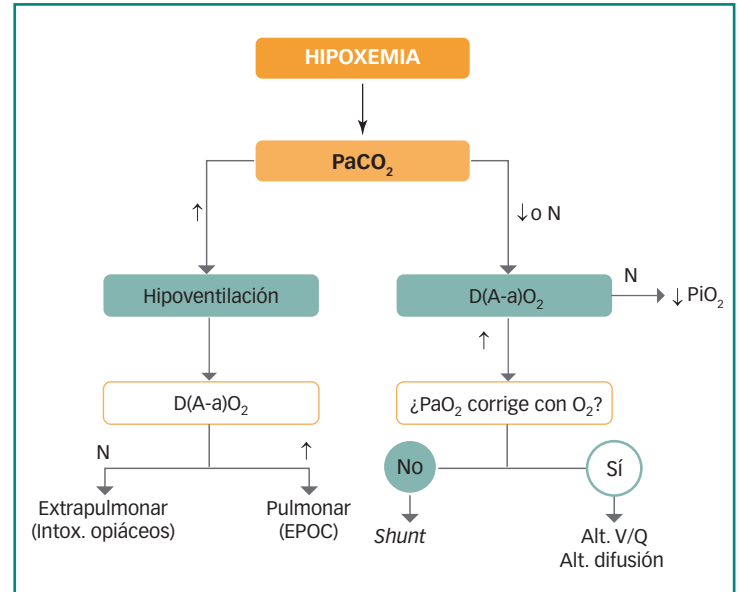
- **Alteraciones de la relación V/Q.** Es el más frecuente de los mecanismos ► **MIR 23-24, 126**. Acontece en enfermedades de las vías aéreas (asma, EPOC, etc.), enfermedades alveolares, intersticiales, enfermedades vasculares pulmonares (como el TEP, en el que se produce un aumento del espacio muerto fisiológico), entre otras.

Ya se ha comentado que las regiones con una relación V/Q disminuida proporcionan sangre con una PO<sub>2</sub> baja y que la poca sangre que sale de áreas con una relación V/Q aumentada estará saturada con O<sub>2</sub>, pero no puede captar mucho más O<sub>2</sub> del que transporta la sangre saturada normal (ya que habitualmente lo está por encima del 95%), por lo que no es capaz de compensar el déficit de O<sub>2</sub> que inducen las zonas con V/Q baja, lo que lleva a la hipoxemia. En estos casos, la PaCO<sub>2</sub> suele ser normal (aunque depende de la enfermedad subyacente; por ejemplo, en la EPOC tipo bronquitis crónica suele aumentar y en el TEP disminuir). La D(A-a)O<sub>2</sub> crece y la PaO<sub>2</sub> mejora con oxigenoterapia suplementaria.

- **Alteraciones de la difusión.** Para algunos autores no es una causa verdadera de hipoxemia, pues solo es capaz de producirla con el ejercicio físico, no en reposo.

Típicamente, aparece en enfermedades intersticiales y en el enfisema, y si un paciente afectado por estas enfermedades presenta hipoxemia en reposo, hay que considerar la concurrencia de alteración en la relación V/Q como causante de la misma, y no solo la alteración en la difusión. La PaCO<sub>2</sub> está normal o disminuida por hiperventilación, la D(A-a)O<sub>2</sub> se encuentra aumentada y la oxigenoterapia consigue mejorar la PaO<sub>2</sub>.

En la **Figura 4.13** se muestra el algoritmo diagnóstico de la hipoxemia.



**Figura 4.13.** Algoritmo diagnóstico de la hipoxemia.

## Recorda

- Si la causa de hipoxemia es la hipoventilación, la PCO<sub>2</sub> estará elevada y el gradiente alveoloarterial de O<sub>2</sub> será normal.

## Hipercapnia

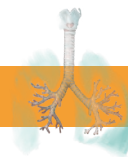
Como norma general, hay que recordar que siempre que se detecte hipercapnia hay que pensar en una **inadecuada ventilación alveolar** que es incapaz de “evacuar” la cantidad de CO<sub>2</sub> producida por el metabolismo celular.

Esto ocurre en las enfermedades en que hay disminución del proceso ventilatorio, como en los **trastornos del centro respiratorio** (hipoventilación alveolar central, etc.), **de la bomba respiratoria** (trastornos neuromusculares, cifoescoliosis, obesidad-hipoventilación, etc.), **de las vías respiratorias** (EPOC avanzada, etc.), así como en casos de grave **trastorno del intercambio gaseoso** (enfisema avanzado, etc.).

## Insuficiencia respiratoria

Se define con un **dato gasométrico**. Se dice que un paciente presenta insuficiencia respiratoria si, respirando aire ambiente (FIO<sub>2</sub> = 21%) al nivel del mar presenta una PaO<sub>2</sub> menor de 60 mmHg y/o una PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg. Si solo hay pO<sub>2</sub> < 60 mmHg, se habla de insuficiencia respiratoria hipoxémica pura o parcial; si hay **hipercapnia**, de insuficiencia respiratoria global ► **MIR 21-22, 132**.

Según el tiempo en que se desarrolla, la insuficiencia respiratoria puede ser **aguda o crónica**. Esto es importante, pues la hipoxia activa una serie de mecanismos compensadores que serán tanto más eficaces cuanto más lenta y progresiva sea la instauración de esta situación.



Dichos **mecanismos** son:

- **Aumento del gasto cardíaco.**
- **Incremento de la eritropoyesis** por estimulación de la secreción de eritropoyetina. Ambos mecanismos consiguen aumentar el aporte de  $O_2$  a los tejidos.
- **Aumento de la ventilación** (si están indemnes los mecanismos encargados de la regulación de la respiración) por estímulo hipoxémico de receptores carotídeos y aórticos, que induce alcalosis respiratoria. En ese caso, hay una tendencia a perder  $HCO_3^-$  a nivel renal para compensar ese trastorno ► **MIR 18-19, 151**.
- **Incremento de la capacidad de difusión**, fundamentalmente hística, por aumento del volumen de sangre en los capilares pulmonares.
- **Aumento del 2,3-difosfoglicerato** para desviar la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, con lo que se cede, con más facilidad, el  $O_2$  a los tejidos.
- **Vasodilatación local** para aumentar el aporte sanguíneo a nivel tisular.

La **hipoxemia aguda** tiene una serie de signos y síntomas de presentación, como la somnolencia, la fatiga muscular, la torpeza motora y mental, la cefalea, la cianosis (que aparece cuando la Hb reducida supera los 5 g/dL en sangre capilar), las náuseas, los vómitos o la sensación de euforia. Si progresa, puede llevar al coma, provocar convulsiones y muerte.

La cianosis puede ser central, cuando la hemoglobina reducida aumenta en sangre arterial, o periférica, cuando el aumento de Hb reducida se produce en sangre venosa (la concentración de hemoglobina en sangre capilar es la media de ambas). Las causas de la **cianosis central** son las de la hipoxemia, mientras que la **cianosis periférica** se produce bien por aumento del consumo de  $O_2$  en los tejidos, bien por disminución del aporte de sangre a nivel local a ese tejido. Clínicamente, la diferencia entre ellas es que la central suele ser más intensa y generalizada y las extremidades están calientes, mientras que en la periférica están frías.

La **hipoxemia crónica** puede presentar estos signos y síntomas de una forma más larvada, así como otros derivados de los mecanismos de compensación (entre otros, cefalea por vasodilatación y por la hipercapnia, hiperviscosidad por la poliglobulia o cardiopatía).

Los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica pueden agudizarse (p. ej., la EPOC avanzada), situación que se debe sospechar ante la presencia de cambios clínicos (p. ej., aumento de disnea, cambios en el esputo, aumento de la tos, etc.), ante un descenso del pH, aumento de la  $PaCO_2$  o descenso de la  $PaO_2$  respecto a los valores habituales de la persona.

El **tratamiento** de la insuficiencia respiratoria descansa sobre **dos pilares básicos**:

- Intentar **corregir la causa desencadenante** mediante su tratamiento específico (p. ej., en una crisis asmática, el tratamiento broncodilatador).
- La **oxigenoterapia**, para intentar mantener la  $PaO_2$  por encima de 60 mmHg y conseguir una saturación de la hemoglobina en torno al 90% que asegure un aporte de  $O_2$  suficiente a los tejidos para mantener una adecuada actividad metabólica.

Conviene recordar, como se ha comentado, que en los pacientes con retención crónica de  $CO_2$ , es peligroso el tratamiento con  $O_2$  a  $FiO_2$  altas, pues en estos individuos el principal estímulo ventilatorio es la hipoxemia, que no conviene corregir en exceso; se deben emplear  $FiO_2$  bajas (24-28%). Sin embargo, hay que tener presente también que, si con  $FiO_2$  bajas de  $O_2$  no se consigue aumentar la  $PaO_2$ , es necesario aumentar la  $FiO_2$ , pues la hipoxemia es más peligrosa para el paciente (por hipoxia tisular).

Se debe vigilar estrechamente el nivel de consciencia y el estado de la ventilación (clínicamente y con la  $PaCO_2$ ), ya que si estas disminuyen estaría indicada la ventilación mecánica. La ventilación mecánica convencional o invasiva está aconsejada en dos situaciones:

- **Incapacidad de oxigenar adecuadamente** al paciente a pesar de emplear la máxima  $FiO_2$  posible.
- **Disminución importante del nivel de consciencia**, incluidos el coma y la parada respiratoria.

## Intoxicación por monóxido de carbono

El CO se produce en la **combustión parcial de un hidrocarburo**. Es capaz de unirse con alta afinidad a los grupos hemo (hemoglobina, mioglobina), cuya intoxicación produce un descenso del transporte de oxígeno con  $PaO_2$  y saturación de  $O_2$  medida por pulsioximetría normales ► **MIR 14-15, 211**.

Según los **niveles de carboxihemoglobina** (en gasometría arterial, fundamentales para el diagnóstico), se puede producir cefalea, náuseas, somnolencia (de 10 a 30%, intoxicación moderada), debilidad muscular y respiratoria y confusión (de 30 a 40%, grave, valorar ingreso), acidosis metabólica y color rojo cereza de piel y mucosas (más del 45%) e incluso edema pulmonar y coma (más del 60%).

El tratamiento con  $O_2$  en alto flujo (100%) reduce la vida media de la carboxihemoglobina de 5 h a 90 min y es precisa la monitorización gasométrica si la intoxicación es, al menos, moderada.

El alta es posible con niveles menores del 5% y ausencia de síntomas.

## Intoxicación por cianuro

El cianuro se produce por la **combustión de compuestos nitrogenados**, por lo que es frecuente que esta situación se dé en víctimas de incendios, combinada con la intoxicación por CO.

Provoca **hipoxia tisular** por inhibir la citocromo oxidasa mitocondrial e impedir la respiración celular (hipoxia disóxica). Produce acusada elevación del lactato, lo que provoca acidosis láctica.

Su presencia en una víctima de un incendio debe hacer sospechar esta complicación y es indicación para administrar su principal antídoto, la **hidroxicobalamina** ► **MIR 18-19, 225-CG**.



## Casos clínicos

Un día en que la presión atmosférica es de 705 mmHg, un paciente de 40 años se presenta en la sala de Urgencias con una presión arterial de oxígeno de 37 mmHg, una presión de anhídrido carbónico de 82 mmHg y un pH de 7,22. Calculamos la presión alveolar de oxígeno, que resulta ser de 39 mmHg. Entre las causas de insuficiencia respiratoria mencionadas más abajo, ¿cuál será la más probable?

- 1) Una embolia de pulmón.
- 2) Tiene una crisis asmática grave.
- 3) Una neumonía extensa.
- 4) Una sobredosis de morfina.

RC: 4

Un hombre de 35 años acude a un servicio de Urgencias de Alicante por disnea. En la gasometría arterial basal, tiene un pH de 7,48.  $\text{PaO}_2$  de 59 mmHg,  $\text{PaCO}_2$  de 26 mmHg y un  $\text{HCO}_3$  de 26 mEq/L. Tras administrarle oxígeno al 31%, la  $\text{PaO}_2$  asciende a 75 mmHg. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es el más probable?

- 1) Intoxicación por monóxido de carbono.
- 2) Enfermedad neuromuscular.
- 3) Crisis asmática.
- 4) Atelectasia del lóbulo inferior derecho por cuerpo extraño intra-bronquial.

RC: 3



# Insuficiencia respiratoria

## Orientación MIR

A raíz de la pandemia, este tema ha cogido mayor importancia en el MIR. Debes fijarte en las principales indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva e invasiva y de las modalidades de esta última. También debes saber el concepto de distrés y sus criterios diagnósticos.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 22-23, 106-UG
- ▶ MIR 21-22, 197; MIR 21-22, 200
- ▶ MIR 20-21, 141
- ▶ MIR 18-19, 149
- ▶ MIR 17-18, 141
- ▶ MIR 16-17, 148

## Conceptos clave

- Se produce por un aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar. La sepsis es la causa más frecuente.
- En la Rx de tórax aparece un patrón alveolointersticial difuso ("pulmón blanco bilateral").
- Existe hipoxemia grave con escasa respuesta a la oxigenoterapia (efecto *shunt*).
- La ventilación mecánica no invasiva en la EPOC agudizada con acidosis respiratoria aguda moderada ha demostrado reducir la mortalidad hospitalaria.
- La ventilación mecánica no invasiva domiciliar se emplea fundamentalmente en procesos que cursan con hipoventilación de origen extrapulmonar.

## 5.1. Síndrome de distrés respiratorio agudo

El **síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)** es un cuadro de curso rápido que produce disnea, infiltrados pulmonares difusos e insuficiencia respiratoria aguda grave, de rápida evolución, secundaria a un aumento en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar en respuesta a diferentes estímulos ► **MIR 20-21, 141**, que pueden ser directos, como la inhalación de gases tóxicos, o indirectos, como la sepsis ► **MIR 21-22, 197**.

Se debe descartar edema agudo de pulmón de causa cardiogénica; el método más fiable para ello es medir la presión capilar pulmonar o presión de enclavamiento y constatar que no está elevada ( $\leq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). También es útil, para descartar el origen cardiogénico, la realización de un ecocardiograma.

Los **criterios diagnósticos** del SDRA son ► **MIR 17-18, 141**:

- Existencia de **patología desencadenante** (Tabla 5.1).
- Infiltrados alveolares bilaterales** en la radiografía de tórax o TC torácica (Figura 5.1) o bien líneas B o consolidaciones bilaterales en ecografía pulmonar.
- Descartar **edema pulmonar cardiogénico** (presión capilar pulmonar o presión de enclavamiento normal/ecocardiograma normal).
- Cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (PaFi)  $\leq 300$  (leve: 201-300; moderado: 101-200; grave:  $\leq 100$ ) o bien cociente  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ .

|                         |                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LESIÓN DIRECTA</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonía</li> <li>Inhalación de tóxicos</li> <li>Aspiración de contenido gástrico</li> <li>Contusión pulmonar</li> </ul> |
| <b>LESIÓN INDIRECTA</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis</li> <li>Politraumatismo</li> <li>Quemaduras</li> <li>Pancreatitis</li> <li>Politransfusiones</li> </ul>          |

Tabla 5.1. Causas de distrés respiratorio agudo.



Figura 5.1. Síndrome de distrés respiratorio del adulto donde se objetivan infiltrados alveolares bilaterales.

## Etiología

La causa más común del SDRA (Tabla 5.1) es la **sepsis**. Otras causas son politraumatismos, embolismos grasos, neumonía, pancreatitis, aspiración bronquial de contenido gástrico, inhalación de toxinas, semiahogamiento, algunos fármacos (opiáceos, nitrofurantoína), estados de *shock*, enfermedades autoinmunitarias o cirugía extracorpórea. Sin embargo, la clínica, las alteraciones fisiopatológicas y el tratamiento son similares en todas ellas.

### Recordar

- Pensar en el SDRA cuando se hable de un paciente grave (sepsis, en UCI, etc.) que no responde a oxígeno.

## Fisiopatología

Es una forma de edema pulmonar producido por aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar al lesionarse, bien de modo directo o indirecto.

En la evolución de esta enfermedad se describen tres fases:

- Fase exudativa.** La lesión del endotelio capilar y de los neumocitos tipo I provocan paso de plasma rico en proteínas al espacio alveolar, con activación del complemento de la coagulación y de la respuesta inflamatoria. En esta fase se acumulan en el pulmón citocinas, como interleucinas 1 y 8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y mediadores lipídicos, como el leucotrieno B4. Este líquido interfiere con el surfactante, que, además, ve alterada su síntesis cuantitativa y cualitativamente por la lesión de los neumocitos tipo II, por lo que se provoca colapso alveolar. Pueden formarse **membranas hialinas** como resultado del depósito de fibrina y otras sustancias en el alvéolo. Todas estas alteraciones predominan en zonas declives, quedando solo una parte de pulmón sano, que se ve obligado a realizar un trabajo "extra".

Debido al edema intersticial y al colapso alveolar, los pulmones se vuelven rígidos (disminución de la distensibilidad) y aumenta el trabajo respiratorio. La sobrecarga mecánica provoca fatiga de los músculos respiratorios, con disminución de los volúmenes ventilatorios.

Se producen importantes alteraciones de la ventilación/perfusión y cortocircuito intrapulmonar por los alvéolos colapsados y áreas atelectasiadas. Estas alteraciones se ven agravadas por la oclusión de vasos pulmonares finos, lo que disminuye la perfusión en áreas ventiladas, con la consecuente aparición, por un lado, de hipertensión pulmonar y aumento del espacio muerto fisiológico, por otro, cuya consecuencia es la hipercapnia.

La fase exudativa transcurre en los primeros 5-7 días de la enfermedad, en los que aparecen disnea y taquipnea e infiltrados alveolares difusos en los estudios radiológicos. El diagnóstico diferencial con el edema agudo de pulmón cardiogénico se hace por ausencia de cardiomegalia y de derrame pleural bilateral en el distrés.

- Fase proliferativa.** Tiene lugar entre los días 7 y 21. Tras la fase exudativa se produce una mejoría del paciente que puede desconectarse del ventilador, aunque persisten la disnea y la taquipnea. Histológicamente, en el pulmón aparecen **signos de reparación pulmonar**, consistentes en la organización de los exudados alveolares, la sustitución de neutrófilos por linfocitos y la proliferación de neumocitos tipo II, que reinician



la producción de surfactante y, por su condición pluripotencial, se transforman en neumocitos tipo I. En esta fase, la elevación del procolágeno tipo III se asocia con mal pronóstico.

- **Fase fibrótica.** Transcurridos 21 días, en ocasiones, las alteraciones previas dan paso a una fibrosis extensa con alteración y desestructuración de la arquitectura pulmonar.

Aparecen zonas de panalización, disminución de la distensibilidad y alteraciones en el intercambio gaseoso. Si esto ocurre, la mortalidad es mayor. Cuando la situación se mantiene, puede aparecer fibrosis a partir de las 2-3 semanas.

## Recuerda

- Para el diagnóstico de SDRA se debe descartar el edema de pulmón de origen cardiogénico.

## Tratamiento

Se basa en la identificación y el tratamiento de la causa subyacente (sepsis, hipotensión, etc.), el aseguramiento de una adecuada nutrición, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica y de la hemorragia pulmonar y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

Dada la presencia de *shunt* generalizado en estos pacientes, la oxigenoterapia rara vez es eficaz en revertir la insuficiencia respiratoria y suele ser necesaria la ventilación mecánica invasiva. Las estrategias de ventilación son:

- **Uso de bajos volúmenes corrientes.** Medida más importante que ha demostrado reducir la mortalidad en el SRDA. Se basa en que, dada la heterogeneidad en la afectación pulmonar, con las zonas declives más afectadas, el uso de volúmenes corrientes bajos (6 mL/kg) reduce la lesión inducida por el ventilador al evitar la sobredistensión de las unidades alveolares mejor ventiladas **MIR 18-19, 149**.
- **Prevención del colapso alveolar.** Se consigue aplicando presión positiva al final de la espiración (PEEP, del inglés *Positive End-Expiratory Pressure*). Con los ventiladores modernos es posible obtener la curva de distensibilidad estática y el punto de inflexión inferior de esta curva indica el punto de reclutamiento (apertura) alveolar. El ajuste de la PEEP a este valor (12-15 mmHg) mejora la oxigenación al mantener más alvéolos abiertos, pero no ha demostrado reducir la mortalidad.
- **Ventilación en decúbito prono.** Mejora la oxigenación al mejorar las relaciones ventilación/perfusión y, en un reciente estudio, ha demostrado reducir la mortalidad.
- **Otras medidas:**
  - **Fluidoterapia.** El aumento en la permeabilidad de la membrana alveolocapilar obliga a mantener presiones de llenado auricular izquierdo bajas para no empeorar el edema pulmonar, siempre que la situación hemodinámica lo permita (ausencia de hipotensión).
  - **Corticoides.** Aunque se ha ensayado en diferentes fases del distrés, no han demostrado utilidad y no se recomiendan en la actualidad.
  - **Oxigenación con membrana extracorpórea** (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO). Para los casos más graves, con hipoxemia refractaria a las medidas convencionales, el empleo de ECMO permite oxigenar al paciente al hacer pasar la sangre por una membrana extracorpórea que cumple esa función. Sus resultados en cuanto a mejoría de la mortalidad son controvertidos.

- **Bloqueo neuromuscular.** El uso precoz de agentes bloqueantes neuromusculares mejora la supervivencia sin aumentar la debilidad muscular.

Las complicaciones principales del tratamiento son el barotrauma, la toxicidad por el oxígeno (aparece siempre que se aporta una  $\text{FiO}_2 > 60\%$  durante más de 3 días; parece inducida por la formación de radicales libres de oxígeno) y las neumonías nosocomiales. La mortalidad ha mejorado en los últimos años, aunque se mantiene entre el 25-45%. Los pacientes que superan el episodio agudo suelen quedar libres de secuelas, pero algunos desarrollan alteraciones funcionales a largo plazo y unos pocos una enfermedad intersticial de tipo neumonía intersticial no específica.

## 5.2. Ventilación mecánica

Para que haya intercambio entre los gases de la atmósfera y el alvéolo es necesario que se generen unos gradientes de presión cíclicos. En condiciones normales, estos se producen por la contracción de los músculos respiratorios. Al contraerse los músculos inspiratorios, disminuye la presión intraalveolar por debajo de la atmosférica y se genera un flujo de aire desde la atmósfera al alvéolo. Durante la espiración, por retracción elástica pasiva del parénquima pulmonar y la caja torácica, la presión intraalveolar aumenta por encima de la atmosférica, lo que crea un flujo aéreo del alvéolo a la atmósfera. Cuando se altera este flujo de gases entre atmósfera y alvéolo, o cuando existe alteración del intercambio gaseoso alveolocapilar, se recurre a la ventilación mecánica.

La ventilación mecánica (VM) es todo procedimiento que emplea un respirador artificial para mejorar la función ventilatoria, la oxigenación y la mecánica pulmonar. La VM puede ser **invasiva (VMI)** cuando se insufla una mezcla de gases, enriquecida o no con oxígeno, en la vía aérea del paciente, a través del tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía (**Figura 5.2**); o **no invasiva (VMNI)**, si se aplica una mezcla de gases a través de una máscara facial o nasal sujeta al paciente por un arnés y conectada al circuito del ventilador. Los gases son espirados de forma pasiva.

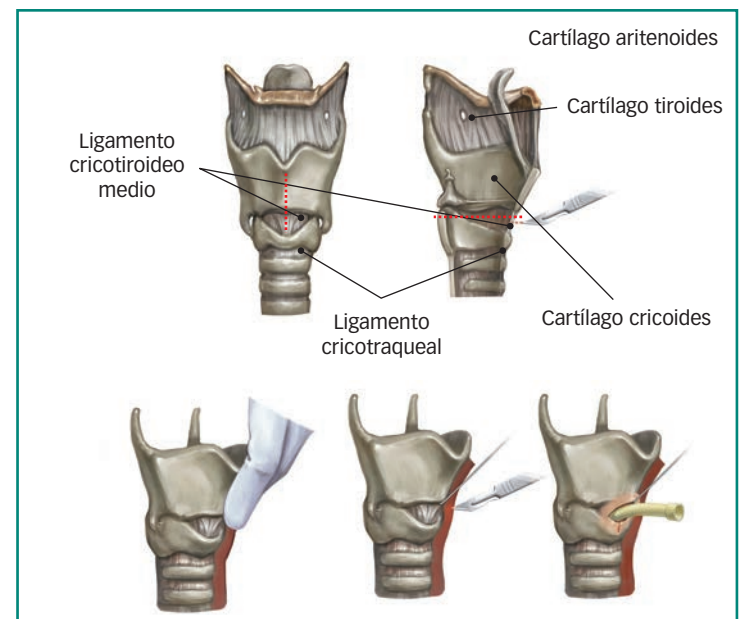


Figura 5.2. Aleatorización estratificada.

## Ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (Tabla 5.2) se realiza mediante aplicación de presión positiva a la vía aérea mediante mascarilla nasal o facial. Existen dos modalidades:

- **Presión positiva a dos niveles en la vía aérea (BiPAP):** permite suministrar un flujo continuo de gases en la vía aérea a dos niveles, una presión inspiratoria positiva (IPAP) y una presión espiratoria positiva (EPAP), siendo la diferencia entre ambas la presión de soporte (PS).
- **Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP):** permite aplicar un flujo continuo de gases mediante presión positiva continua en la vía aérea a un único nivel, es decir, mantiene una presión constante tanto en inspiración como en espiración. La CPAP no se considera estrictamente un modo de VMNI, ya que no aporta presión de soporte. La CPAP actúa reduciendo el *shunt* intrapulmonar mediante el reclutamiento de las unidades alveolares colapsadas, mejorando la capacidad residual funcional (CRF) ▶ MIR 21-22, 200 y la distensibilidad pulmonar.

La ventilación con presión positiva se puede realizar con distintos tipos de ventiladores:

- **Ventiladores volumétricos o regulados (ciclad) por volumen.** Se debe seleccionar el volumen corriente (VC) y la frecuencia respiratoria (FR) mínima de los ciclos, y lo que cambiará es la presión necesaria en cada ciclo para administrar el VC prefijado.
- **Ventiladores por presión o regulados (ciclad) por presión.** Se prefijan las presiones inspiratorias y espiratorias, y lo que variará es el volumen administrado en cada ciclo. También se puede fijar una FR mínima de los ciclos respiratorios.
- **Ventiladores mixtos.** Permiten asegurar un VC mínimo, aunque ventilen regulando la presión.

| PARÁMETRO                                  | INICIO  | LARGO LAZO |
|--------------------------------------------|---------|------------|
| Presión inspiratoria (cm H <sub>2</sub> O) | 10-12   | 14-24      |
| Volumen corriente (mL/kg)                  | 8-12    | 10-20      |
| Presión espiratoria (cm H <sub>2</sub> O)  | 4-6     | 4-8        |
| Frecuencia respiratoria (resp/min)         | 12-20   | 12-20      |
| Relación I:E                               | 1/1-1/2 | 1/1-1/2    |

Tabla 5.2. Parámetros ventilatorios recomendables en la ventilación mecánica no invasiva. Fuente: Medicine. 2014;11(63):3759-67.

La VMNI se puede realizar en el ámbito hospitalario o en el domiciliario.

## Ventilación mecánica no invasiva hospitalaria

El objetivo es conseguir un soporte ventilatorio eficaz en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

- **Ventajas.** Permite en ocasiones evitar la intubación, mejor tolerancia, evita la sedación profunda, permite la preservación de los mecanismos de defensa de la vía aérea y, si se utiliza mascarilla nasal, se preserva el habla y la deglución.
- **Limitaciones.** Es necesaria la colaboración del paciente, por lo que es fundamental que presente un nivel de alerta adecuado. Otras limitaciones son las fugas aéreas alrededor de la máscara, la falta de acceso directo a la vía aérea (difícil, por tanto, en pacientes con secreciones abundantes), aerofagia, lesiones cutáneas por la mascarilla.
- **Indicaciones.** En general, las indicaciones de VMNI son las siguientes:
  - Disnea grave y taquipnea con uso de musculatura accesoria y respiración abdominal paradójica.

- Acidosis respiratoria: pH < 7,35 y PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg.
- **EPOC agudizada.** Es la indicación mejor establecida. Se emplea cuando hay acidosis respiratoria, excesiva disnea con signos de fatiga muscular o hipoxemia grave refractaria a la oxigenoterapia, siempre que exista un nivel de conciencia conservado. Reduce la necesidad de intubación orotraqueal y la mortalidad hospitalaria.
- **Edema agudo de pulmón cardiogénico grave.** Aumenta la presión intratorácica al disminuir la precarga y la poscarga, y aumenta la capacidad residual funcional mejorando la oxigenación y reduciendo el trabajo respiratorio. Tanto la CPAP como la VMNI acortan el tiempo hasta la recuperación y disminuyen la necesidad de intubación orotraqueal. En general la eficacia de ambas técnicas es similar, aunque se elegirá VMNI si existe hipercapnia.
- **Insuficiencia respiratoria hipoxémica grave.** Es una indicación más controvertida. Algunos estudios han mostrado eficacia de la VMNI junto con elevada FiO<sub>2</sub> en la insuficiencia respiratoria hipoxémica grave secundaria a:
  - › Inmunodeprimidos con fiebre e infiltrado pulmonar.
  - › Neumonía.
  - › Cirugía torácica o abdominal alta.
- Ayuda a la retirada de la ventilación mecánica invasiva. La VMNI puede contribuir a la extubación precoz, sobre todo en pacientes con EPOC agudizada.

En determinadas situaciones la VMNI está contraindicada (Tabla 5.3) y no se debe retrasar ni la intubación endotraqueal ni el inicio de VMI.

| VMNI. CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parada cardiorrespiratoria</li> <li>• Encefalopatía grave con bajo nivel de conciencia</li> <li>• Hemorragia digestiva alta grave</li> <li>• Inestabilidad hemodinámica</li> <li>• Traumatismo craneofacial grave</li> <li>• Angina inestable o infarto agudo de miocardio</li> <li>• Obstrucción de vía aérea superior</li> <li>• Incapacidad para expulsar secreciones</li> </ul> |

Tabla 5.3. Contraindicaciones de ventilación mecánica no invasiva.

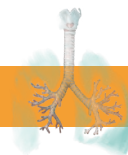
## Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria

La **VMNI nocturna** mejora el intercambio de gases diurno en pacientes con enfermedades neuromusculares, alteraciones de caja torácica y, en general, hipoventilación de origen extrapulmonar. No solo mejora la PaO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub> diurnas, sino también los síntomas asociados como cefalea matutina e hipersomnolencia diurna, reduciendo, además, el número de ingresos hospitalarios.

Está indicada, por tanto, en pacientes con **alteración ventilatoria restrictiva** que curse con hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mm Hg en situación clínica estable) y aparezcan síntomas atribuibles a la hipoventilación nocturna. Las enfermedades en las que con más frecuencia se emplea son enfermedades neuromusculares crónicas lentamente progresivas (distrofias musculares, secuelas pospolio, esclerosis múltiple), alteraciones de caja torácica y síndrome de obesidad-hipoventilación.

Los objetivos de la VMNI domiciliaria son mejorar la calidad de vida, disminuir el número de ingresos hospitalarios y enlentecer la progresión de la enfermedad crónica. Sin embargo, aún no está demostrado que aumente la supervivencia.





## ■ Ventilación mecánica invasiva

La indicación más frecuente de ventilación mecánica invasiva (VMI) (Tabla 5.4) es el **fallo respiratorio agudo**.

La VMI tiene como objetivo optimizar el intercambio gaseoso al incrementar la oxigenación alveolar; mantener el volumen pulmonar para prevenir atelectasias; aumentar la capacidad residual funcional; y reducir el trabajo respiratorio al disminuir el esfuerzo de los músculos respiratorios.

### INDICACIONES DE VMI

Depresión de los centros respiratorios (origen neurológico, farmacológico)  
Síndrome de distrés respiratorio (SDRA)  
Shock establecido  
Descompensación respiratoria posoperatoria  
Disfunción de los músculos respiratorios  
Prevención y tratamiento de atelectasias perioperatorias  
Descompensaciones de neumopatías y broncopatías

**Tabla 5.4.** Indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva.

Se valoran los siguientes criterios:

- Estado mental: agitación, estupor, coma (escala de Glasgow [GCS] < 9/15).
- Trabajo respiratorio excesivo: taquipnea (> 30 resp/minuto), bradipnea, tiraje.
- Fatiga de los músculos inspiratorios manifestada como asincronía toracoabdominal.
- Hipoxemia:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$  o  $\text{SatO}_2 < 90 \%$  con aporte de oxígeno.  
→  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  ► **MIR 22-23, 106-UG**.
- Hipercapnia progresiva ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ ) acidosis ( $\text{pH} < 7,25$ ).
- Capacidad vital < 10 mL/kg de peso.
- Fuerza inspiratoria < 25 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

Es importante tener en cuenta que la indicación de intubar y ventilar artificialmente a un paciente es una decisión individualizada.

## Modalidades de ventilación

Dependiendo de si puede o no participar el paciente de forma activa, existen distintas modalidades:

- **Ventilación mandatoria continua (CMV).** La insuflación se produce con una periodicidad impuesta por el respirador. Es el modo más común al inicio de la VMI.

- **Ventilación mandatoria asistida (AMV).** La insuflación se produce en respuesta a iniciativas inspiratorias del paciente, detectadas por sensores regulables del respirador.  
Estas dos modalidades requieren una buena adaptación a la máquina y se suelen emplear fármacos para sedación o relajación. Sus complicaciones típicas son el barotrauma y la incapacidad para desconectar al paciente del ventilador, pues aportan una asistencia completa en cada inspiración.
- **Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV).** Permite la ventilación espontánea del paciente y la complementa con ciclos prefijados de ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) que no coinciden con los espontáneos. Las presiones obtenidas en la vía aérea son menores que con la IPPV simple (CMV y AMV), por lo que es menos frecuente el barotrauma. Posibilita la desconexión del ventilador, aunque pueden aparecer asincronías entre paciente y máquina.
- **Presión positiva espiratoria final (PEEP).** Se emplea en ciertas enfermedades, como el SDRA, que tiene tendencia al colapso alveolar pues aporta una pequeña presión al final de la espiración para evitar el cierre de la vía aérea. Con eso se consigue aumentar la CRF y disminuir el cortocircuito intrapulmonar.
- **Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).** Es el equivalente al PEEP cuando el paciente respira espontáneamente de forma parcial o completa. Se usa para evitar el colapso de la vía aérea, por ejemplo, en el AOS.
- **Ventilación espontánea con presión de soporte (PSV).** El esfuerzo inspiratorio es comenzado por el paciente y es asistido por el ventilador hasta un límite programado de presión inspiratoria. Se programa la presión espiratoria y la diferencia entre esta y la presión inspiratoria (presión de soporte, PS) ► **MIR 16-17, 148**.

## Tipos de respiradores

Se dice que un respirador cicla cuando deja de insuflar aire para permitir la espiración pasiva del paciente. Según ello, se distinguen tres tipos de respiradores:

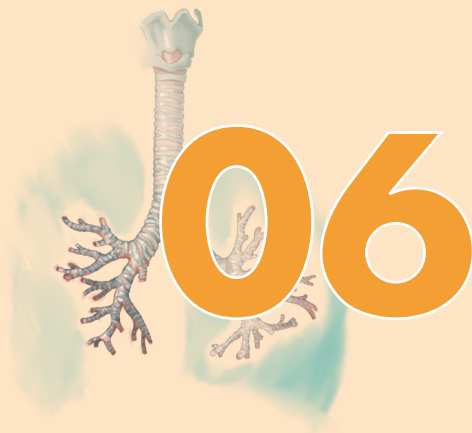
- **Ciclados por presión (manométricos).** Insuflan aire hasta alcanzar una presión prefijada en la vía aérea.
- **Ciclados por volumen (volumétricos).** Insuflan un volumen prefijado de aire.
- **Ciclados por tiempo.** Se comportan como volumétricos, es decir, que insuflan hasta un determinado volumen, pero prefijándose el volumen minuto y la frecuencia de insuflación.

## Casos clínicos

Un paciente ingresado por pancreatitis aguda comienza con taquipnea, taquicardia, sudoración y cianosis progresivas. La  $\text{PaO}_2$  es de 55 mmHg, la Rx de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales y la presión de enclavamiento capilar pulmonar es normal. El aporte de oxígeno suplementario no mejora la situación. ¿Qué diagnóstico, entre los siguientes, es el más probable?

- 1) Neumonía nosocomial.
- 2) Insuficiencia cardíaca.
- 3) Distrés respiratorio del adulto.
- 4) Tromboembolismo pulmonar.

RC: 3



# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## Orientación MIR

Este tema es importante. Algunos aspectos son obligados conocerlos muy bien: el concepto de EPOC, las diferencias entre bronquitis crónica y enfisema, la clasificación GOLD de la gravedad y el tratamiento de la fase estable y de las exacerbaciones.

## Preguntas MIR

- MIR 23-24, 123; MIR 23-24, 125
- MIR 22-23, 50-FC; MIR 22-23, 127
- MIR 21-22, 133
- MIR 19-20, 118
- MIR 18-19, 150
- MIR 17-18, 142; MIR 17-18, 143
- MIR 16-17, 149
- MIR 15-16, 122; MIR 15-16, 228
- MIR 14-15, 14; MIR 14-15, 59; MIR 14-15, 60; MIR 14-15, 61
- MIR 13-14, 135; MIR 13-14, 231-HM
- MIR 12-13, 52; MIR 12-13, 54; MIR 12-13, 231

## Conceptos clave

- La EPOC se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo.
- El objetivo principal del tratamiento en pacientes con EPOC estable consiste en la reducción de los síntomas respiratorios y evitar el riesgo futuro de exacerbaciones.
- La indicación de oxigenoterapia crónica domiciliar debe hacerse con el paciente estable y correctamente tratado. En estas condiciones, está indicada cuando la  $pO_2$  es menor de 55 mmHg (o la saturación de  $O_2$  es menor del 88%).
- Los broncodilatadores son el tratamiento de elección, están indicados para el alivio sintomático de la disnea.
- Son pacientes con alto riesgo de agudizarse aquellos con dos o más agudizaciones tratadas de forma ambulatoria en el último año o, al menos, una agudización que haya requerido ingreso hospitalario en el último año.
- Las siguientes medidas han demostrado aumentar la supervivencia en la EPOC: el abandono del hábito tabáquico; la oxigenoterapia domiciliar en pacientes con hipoxemia crónica; la cirugía de reducción de volumen en pacientes seleccionados con enfisema, la VMNI en exacerbaciones hipercápnicas, la triple terapia en pacientes con agudizaciones frecuentes o graves y la rehabilitación respiratoria en pacientes dados de alta tras una agudización.

## 6.1. Concepto

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** es una **afección pulmonar** heterogénea que se caracteriza por presentar síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo, exacerbaciones) debidos a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) o de los alvéolos (enfisema), que provocan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo de aire ▶ **MIR 13-14, 135**.

### Recuerda

- EPOC: síntomas persistentes y obstrucción al flujo aéreo.

La limitación al flujo aéreo está producida por una mezcla de enfermedad de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimatosa (enfisema), cuyas contribuciones relativas varían de persona a persona. Estos cambios no siempre ocurren juntos, pero evolucionan a diferentes velocidades a lo largo del tiempo.

La **inflamación crónica** provoca cambios estructurales, estrechamiento de las pequeñas vías aéreas y destrucción del parénquima pulmonar que conduce a la ruptura de las uniones entre los alvéolos y las pequeñas vías aéreas, y disminuye el retroceso elástico pulmonar. A su vez, estos cambios reducen la capacidad de las vías respiratorias para permanecer abiertas durante la espiración.

Una pérdida de pequeñas vías respiratorias también puede contribuir a la limitación del flujo aéreo y a la disfunción mucociliar, lo cual es un rasgo característico de la enfermedad.

Muchas definiciones anteriores de la EPOC han enfatizado los términos "enfisema" y "bronquitis crónica".

- El **enfisema** consiste en la dilatación del acino (vía aérea distal a un bronquiolo terminal) y destrucción de la pared alveolar; es un concepto anatomopatológico que a menudo se usa incorrectamente de forma clínica, y describe tan solo una de las varias alteraciones estructurales que se pueden encontrar en los pacientes con EPOC.
- La **bronquitis crónica** (definida por la existencia de tos y expectoración durante al menos 3 meses al año, durante al menos 2 años consecutivos) es un concepto clínico, útil desde el punto de vista epidemiológico, aunque está presente en una minoría de sujetos cuando se emplea esta definición.
- La **tos** y la **expectoración crónicas** pueden preceder al desarrollo de limitación al flujo aéreo y pueden estar asociadas al desarrollo de eventos respiratorios agudos.

Los síntomas respiratorios crónicos pueden estar presentes en individuos con espirometría normal y un número significativo de fumadores sin limitación del flujo aéreo tienen evidencia estructural de enfermedad pulmonar manifestada por la presencia variable de enfisema, engrosamiento de las paredes de las vías y atrapamiento aéreos.

## 6.2. Epidemiología

Si se consideran todos los grupos etarios, un 14% de hombres adultos y un 8% de mujeres adultas tienen bronquitis crónica, EPOC o ambas. Esa diferencia de prevalencias puede estar relacionada con un mayor consumo

de cigarrillos en varones y una exposición más elevada a agentes nocivos industriales. En la actualidad, existe un aumento de consumo de cigarrillos en las mujeres jóvenes, lo que puede influir, en un futuro, en los datos de morbilidad de la EPOC.

El principal factor de riesgo es el tabaquismo, aunque otras exposiciones ambientales como biomasas y contaminación ambiental podrían también contribuir. Además de las exposiciones, factores del huésped también predisponen al desarrollo de la EPOC, como alteraciones genéticas, desarrollo pulmonar anormal y un envejecimiento acelerado.

Esta enfermedad a menudo se diagnostica tarde, ya que los pacientes pueden no tener síntomas en fases iniciales. Las espirometrías de rutina en poblaciones determinadas podrían contribuir a detectarla en fases más tempranas.

La mortalidad varía ampliamente entre los distintos países; es una de las principales causas de muerte (es la cuarta causa de mortalidad en el mundo).

## 6.3. Etiología

### ■ Tabaco

El consumo de cigarrillos es, sin ninguna duda, el **principal factor de riesgo de EPOC**. Los fumadores de cigarrillos tienen una tasa de disminución anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) mayor y una prevalencia más alta de EPOC que la población general. Este efecto es algo menor en los fumadores de pipa o cigarros puros.

El riesgo de desarrollar EPOC es dosis-dependiente, crece a medida que aumenta el número de paquetes/año (n.º de paquetes al día × n.º años fumando/20). Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan EPOC, lo que sugiere la existencia de factores genéticos que puedan modificar el riesgo individual.

Son factores predictivos de mortalidad por EPOC la edad de comienzo del hábito tabáquico, el número de paquetes/año y la situación actual en cuanto al consumo de cigarrillos. Los hijos de padres fumadores tienen una mayor prevalencia de síntomas y enfermedades respiratorias e, incluso, de ciertas deficiencias en los test funcionales, que puede presagiar una futura hiperreactividad bronquial, aunque no está clara su contribución al futuro desarrollo de EPOC.

El abandono del tabaco no lleva consigo una recuperación de la función pulmonar perdida, pero se enlentece la caída anual del FEV<sub>1</sub>.

El consumo de tabaco altera la motilidad ciliar, inhibe la función de los macrófagos y produce hiperplasia e hipertrofia glandular, así como un incremento agudo de la resistencia de la vía aérea por constricción muscular lisa de origen vagal.

### ■ Contaminación ambiental

Los contaminantes ambientales urbanos son **perjudiciales para las personas con enfermedades cardiopulmonares**, pero su papel en la



etiología de la EPOC no está claro. La incidencia y la mortalidad de la bronquitis crónica y del enfisema es mayor en las áreas industrializadas. Las exacerbaciones de la bronquitis crónica sí que muestran una clara relación con la excesiva contaminación por dióxido de azufre.

## ■ Profesión

Se ha demostrado una **interacción entre el tabaco y ciertas exposiciones laborales** (trabajadores de plásticos expuestos a diisocianato de tolueno, algodón, minería y grano).

## ■ Alcohol

Aunque son conocidos los efectos del alcohol sobre la función de los macrófagos y las células ciliadas, no hay evidencias que demuestren que altere la función pulmonar de modo independiente al tabaco.

## ■ Hiperreactividad bronquial inespecífica

Si bien hay datos que la relacionan con una caída acelerada de la función pulmonar en fumadores, no está claro su papel en el desarrollo de EPOC.

## ■ Sexo, etnia y nivel socioeconómico

Incluso considerando el tabaco, hay una mayor prevalencia en hombres. La tasa de mortalidad en EPOC es más alta en la población caucásica. La morbimortalidad se relaciona de modo inverso con el estatus socioeconómico.

## ■ Crecimiento pulmonar y desarrollo

El crecimiento y desarrollo pulmonar se producen a lo largo de la gestación, la infancia y la adolescencia, por lo que cualquier factor que impida el máximo crecimiento expone al sujeto al desarrollo de EPOC. Algunos estudios relacionan el peso al nacer y las infecciones en la infancia con una menor función pulmonar en la edad adulta.

## ■ Infecciones

Varios estudios han documentado la asociación entre una historia de enfermedad de vías respiratorias bajas en la infancia y una disminución de la función pulmonar en la edad adulta. Aunque el papel de las infecciones en las exacerbaciones de la EPOC está probado, su efecto en la génesis de la enfermedad no está claro. En algunos países se ha comprobado la relación entre tuberculosis y EPOC.

## ■ Factores genéticos

El **factor genético** más relevante es la mutación del **gen *SERPINA1***, que provoca la **deficiencia de la  $\alpha$ 1-antitripsina (AAT)**. El déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina o  $\alpha$ 1-proteasa inhibidor es la única anomalía genética conocida que conduce a EPOC y justifica, al menos, el 1% de los casos. Es una glucoproteína sérica que se produce en el hígado y que se encuentra normalmente en los pulmones, cuyo principal papel es la inhibición de la elastasa de los neutrófilos. Es codificada por un único gen en el cromosoma 14.

El **fenotipo de la AAT** se determina genéticamente por la expresión independiente de los dos alelos paternos. Es un gen pleomórfico con más de 70 alelos conocidos (M, S, Z, etc.), 20 de los cuales son capaces de producir enfermedad de distinto grado de gravedad. La mayoría de la población normal tiene dos genes M y su fenotipo se designa como PiMM. Los valores normales de AAT sérica son 150-350 mg/dL.

El **nivel protector de la enzima** es 80 mg/dL (el 35% de lo normal). Más del 95% de las personas con deficiencia grave son PiZZ, la mayoría caucásicos, cuyos niveles séricos son del 16% de lo normal. Los homocigotos PiSS tienen valores del 52%, por lo que no padecen enfisema. Existe controversia sobre si el estado de heterocigoto se asocia con alteración de la función pulmonar. Este estado tiene una incidencia del 5-14%. Los heterocigotos PiMZ y PiSZ tienen niveles entre 50 y 250 mg/dL.

### Recordar

- El déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina es la única alteración genética conocida que predispone al desarrollo de EPOC. Provoca enfisema precoz (por debajo de 45 años) en fumadores y es del tipo panacinar.

La deficiencia grave de AAT conduce a enfisema prematuro, a menudo con bronquitis crónica y, en ocasiones, con bronquiectasias.

El comienzo de la enfermedad pulmonar se acelera con el tabaco. La disnea comienza, por lo general, a los 40 años en fumadores y alrededor de los 50 en no fumadores. Acontece en esta entidad la pérdida del normal equilibrio entre proteólisis (inducida sobre todo por la elastasa del neutrófilo y, de modo menos relevante, por la acción de macrófagos, plaquetas, fibroblastos y músculo liso) y antiproteólisis (fundamentalmente, la AAT), con predominio, pues, de la primera y dando lugar a la destrucción proteolítica de la vía aérea. El enfisema es panacinar y predomina en las bases.

El déficit de AAT también produce enfermedad hepática. El 20% de los niños PiZZ padecen hepatitis neonatal con marcada colestasis, necrosis hepática y proliferación de ductos biliares, con gránulos PAS+ en los hepatocitos (corresponden a AAT). El daño suele ser reversible, si bien un 10% de los casos evoluciona progresivamente a cirrosis en la segunda década de la vida. En adultos, se ha descrito cirrosis asociada a los fenotipos PiZZ, PiMZ y PiMS. Existe un mayor riesgo de hepatocarcinoma, vasculitis y carcinoma de cérvix en estos pacientes.

Se puede sospechar con un descenso en las  $\alpha$ 1-globulinas en el electroforesis. El único tratamiento eficaz de la enfermedad hepática es el trasplante.



Para la afectación pulmonar, se puede intentar tratamiento sustitutivo, junto con las medidas generales de tratamiento de la EPOC, incluido el trasplante, si fuera necesario. Es importante el consejo genético en estos pacientes.

Por otro lado, que se haya demostrado cierto grado de agregación familiar sugiere que existen otros factores genéticos implicados en el desarrollo de EPOC.

Aunque no hay estudios concluyentes, se ha relacionado el riesgo de baja función pulmonar con variaciones genéticas de un único nucleótido en el gen que codifica la metaloproteínasa de matriz 12 (MMP12), con el gen de la proteína de interacción con el gen hedgehog (HHIP) situado en el cromosoma 4 y con un grupo de genes del cromosoma 15 relacionados con el receptor nicotínico de acetilcolina. Es probable que todos ellos tengan influencia en la susceptibilidad a la EPOC.

## 6.4. Patogenia y anatomía patológica

El proceso inflamatorio que ocurre en la EPOC parece ser una **amplificación de la respuesta inflamatoria** que tiene lugar en el aparato respiratorio normal ante la agresión de irritantes crónicos como el humo del tabaco. Los mecanismos que determinan esta amplificación no son bien conocidos, aunque podrían estar genéticamente determinados.

El **patrón inflamatorio de la EPOC** incluye a neutrófilos, macrófagos y linfocitos (fundamentalmente, CD8). Estas células liberan mediadores inflamatorios que atraen células inflamatorias desde la circulación (factores quimiotácticos, como el leucotrieno-B<sub>4</sub> o la interleucina-8), amplifican el proceso inflamatorio (citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], IL-1 $\beta$ , IL-6) y estimulan cambios estructurales (factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento TGF- $\beta$ , que puede inducir fibrosis en las vías aéreas pequeñas). Este proceso inflamatorio es amplificado aún más por estrés oxidativo y un exceso de proteinasas en el pulmón. Estos mecanismos, en conjunto, conducen a los cambios patológicos característicos de la EPOC.

Los **cambios estructurales** que ocurren en la EPOC son **muy variados** y se observan en las siguientes estructuras:

- **Vías aéreas proximales (> 2 mm de diámetro).** Aumento de las células caliciformes, hipertrofia de las glándulas de la submucosa y metaplasia escamosa.
- **Vías aéreas distales (< 2 mm de diámetro).** Engrosamiento de la pared, fibrosis peribronquiolar, exudado inflamatorio endoluminal y disminución del calibre de las vías aéreas (bronquiolitis obstructiva).
- **Parénquima pulmonar (bronquiólos respiratorios y alvéolos) (Figura 6.1 y Tabla 6.1).** Destrucción de la pared alveolar y apoptosis de células epiteliales y endoteliales. Se reconoce el enfisema centroacinar o centrolobulillar (dilatación y destrucción de los bronquiólos respiratorios), que se observa en fumadores y predomina en los campos pulmonares superiores, y el enfisema panacinar o panlobulillar (destrucción de los sacos alveolares y de los bronquiólos respiratorios), que se observa en el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina y predomina en los campos pulmonares inferiores.
- **Vasos sanguíneos pulmonares.** Engrosamiento de la íntima, disfunción endotelial y aumento de la capa muscular, lo que conduce a hipertensión pulmonar.

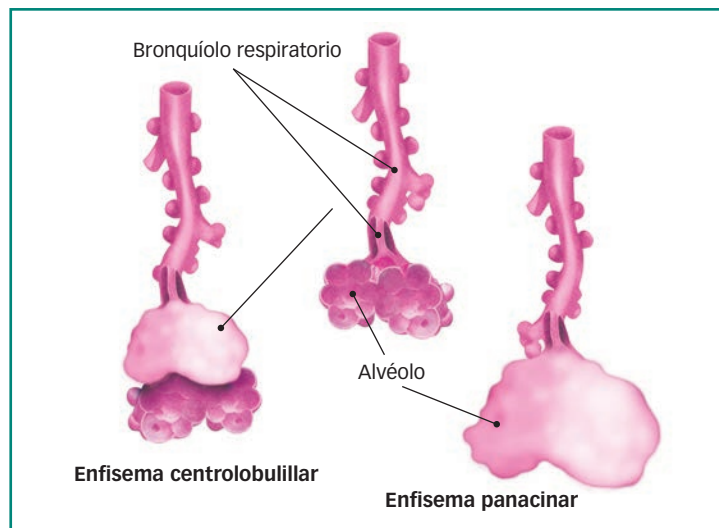


Figura 6.1. Tipos de enfisema.

| TIPO                               | LOCALIZACIÓN EN EL ACINO                                   | LOCALIZACIÓN EN EL PULMÓN       | CAUSAS O FACTORES RELACIONADOS                                                                                               |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Centroacinar</b>                | Central (bronquiolo respiratorio)                          | Campos superiores               | • Tabaco, edad avanzada                                                                                                      |
| <b>Panacinar</b>                   | Uniforme                                                   | Campos inferiores               | • Difuso en el déficit de AAT<br>• A veces focal en edad avanzada y fumadores, asociado a centroacinar en lóbulos superiores |
| <b>Acinoso distal o paraseptal</b> | Distal (tabiques alveolares, ductos alveolares y alvéolos) | Subpleural en campos superiores | • Jóvenes<br>• Neumotórax espontáneo por rotura de bullas apicales. El flujo aéreo suele estar conservado                    |

Tabla 6.1. Variantes de enfisema.

## 6.5. Fisiopatología

### ■ Limitación al flujo aéreo y atrapamiento aéreo

La inflamación, la fibrosis y los exudados endoluminales en las pequeñas vías aéreas causan la reducción del FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/CVF, a lo que contribuyen también la pérdida de uniones alveolares en el enfisema. Producen, además, un progresivo atrapamiento aéreo durante la espiración, lo que conduce a hiperinsuflación pulmonar.

Inicialmente, la **hiperinsuflación** tiene efectos favorables sobre la mecánica pulmonar, pues ayuda a compensar la obstrucción de la vía aérea, ya que a mayor volumen el flujo es más alto. Sin embargo, una hiperinsuflación importante reduce la capacidad inspiratoria, de manera que aumenta la capacidad residual funcional, sobre todo durante el ejercicio físico (hiperinsuflación dinámica) y aplanar el diafragma haciendo que las presiones que genera sean menores. La hiperinsuflación dinámica es la principal responsable de la disnea de esfuerzo.



## ■ Alteraciones en el intercambio de gases

Secundarias a diferentes circunstancias (enfisema, alteraciones en la relación V/Q por obstrucción de las vías aéreas periféricas, alteración de la función muscular y reducción en el impulso ventilatorio) son causa de hipoxemia e hipercapnia, aunque no aparecen hasta fases avanzadas de la enfermedad. El *shunt* es muy escaso, lo que explica que es posible corregir la hipoxemia con  $\text{FiO}_2$  bajas.

## ■ Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar leve o moderada es una complicación tardía en la EPOC. Su causa principal es la vasoconstricción pulmonar hipóxica de las arterias pulmonares de pequeño calibre, a lo que puede sumarse hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la muscular y la pérdida del lecho capilar pulmonar observada en el enfisema. En la pared de los vasos sanguíneos se puede observar una reacción inflamatoria similar a la producida en las vías aéreas, junto con evidencia de disfunción endotelial. Puede acabar conduciendo a hipertrofia ventricular derecha e, incluso, a insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*).

## ■ Consecuencias sistémicas

Los pacientes con EPOC presentan comorbilidades que afectan a su calidad de vida e incluso a la supervivencia. La limitación al flujo aéreo y la hiperinsuflación afectan a la función miocárdica y al intercambio gaseoso. Algunos mediadores inflamatorios provocan debilidad muscular y caquexia y contribuyen a la aparición o agravamiento de procesos como cardiopatía isquémica, osteoporosis, anemia normocítica, diabetes, síndrome metabólico y depresión.

## 6.6. Clínica

Los síntomas más frecuentes en la EPOC son la **tos**, la **expectoración** y la **disnea**. Es muy común evidenciar una historia de tabaquismo de, por lo menos, 20 cigarrillos diarios durante al menos 20 años (IPA 20).

La disnea suele aparecer en la sexta década y tiene un desarrollo progresivo. También es frecuente la historia de tos y expectoración previa a la disnea. En la bronquitis crónica, puede haber hemoptisis.

En las exacerbaciones infecciosas hay aumento de la tos y la disnea, con esputo purulento e, incluso, sibilancias. En la **Tabla 6.2**, la **Figura 6.2** y la **Figura 6.3** se recogen las principales diferencias y similitudes clínicas entre enfisema y bronquitis crónica. En casos graves pueden aparecer síntomas como astenia, anorexia, pérdida de peso, que deben investigarse siempre, pues pueden indicar la presencia de otros procesos más graves, como cáncer o tuberculosis. La tos puede provocar síncope tusígeno e incluso fracturas costales.

La aparición de **edemas** en miembros inferiores sugiere la presencia de *cor pulmonale*. No son infrecuentes los síntomas de ansiedad y depresión. Las acropaquias son raras, su presencia debe hacer descartar otros procesos.

|                                         | PREDOMINIO DE ENFISEMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PREDOMINIO DE BRONQUITIS                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hábito exterior                         | Ásténico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Pícnico                                                                                                                                                                                                                                              |
| Edad en el momento del diagnóstico      | ± 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ± 50                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Disnea                                  | Grave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Leve                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Adquisición de la tos                   | Después de la disnea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Antes de la disnea                                                                                                                                                                                                                                   |
| Esputo                                  | Escaso, mucoso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Abundante, purulento                                                                                                                                                                                                                                 |
| Infecciones bronquiales                 | Poco frecuentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Más frecuentes                                                                                                                                                                                                                                       |
| Episodios de insuficiencia respiratoria | A menudo terminales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Repetidos                                                                                                                                                                                                                                            |
| $\text{PaCO}_2$ crónica                 | 35-40 mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 50-60 mmHg                                                                                                                                                                                                                                           |
| $\text{PaO}_2$ crónica                  | 65-75 mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 45-60 mmHg                                                                                                                                                                                                                                           |
| Poliglobulia                            | Rara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Frecuente                                                                                                                                                                                                                                            |
| HTP (reposo)                            | Normal o ligera                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Moderada o intensa                                                                                                                                                                                                                                   |
| HTP (ejercicio)                         | Moderada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Empeora                                                                                                                                                                                                                                              |
| Cor pulmonale                           | Raro, salvo en fase terminal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Frecuente                                                                                                                                                                                                                                            |
| Retracción elástica                     | Disminución grave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Normal                                                                                                                                                                                                                                               |
| Resistencia a la vía aérea              | Normal o ligeramente aumentada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aumentada                                                                                                                                                                                                                                            |
| Capacidad de difusión                   | Disminuida<br>► MIR 17-18, 143;<br>MIR 15-16, 228                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Normal o ligeramente disminuida                                                                                                                                                                                                                      |
| Esfuerzo respiratorio                   | Intenso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Moderado                                                                                                                                                                                                                                             |
| Auscultación                            | ↓ murmullo vesicular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Roncus y sibilancias que cambian con la tos                                                                                                                                                                                                          |
| Radiografía de tórax                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperinsuflación: <ul style="list-style-type: none"> <li>Aplanamiento diafragmático</li> <li>Hiperclaridad retroesternal y retrocardíaca</li> </ul> </li> <li>Patrón de deficiencia arterial (los vasos no llegan a la periferia)</li> <li>Silüeta cardíaca alargada</li> <li>A veces bullas (áreas radiolúcidas &gt; 1 cm rodeadas por una pared muy fina, como "dibujada con compás")</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay patrón característico</li> <li>Engrosamiento de las paredes bronquiales si se asocian bronquiectasias (sombras "en rail de tranvía")</li> <li>↑ trama broncovascular</li> <li>Cardiomegalia</li> </ul> |

**Tabla 6.2.** Diferencias clínicas de los tipos de EPOC.

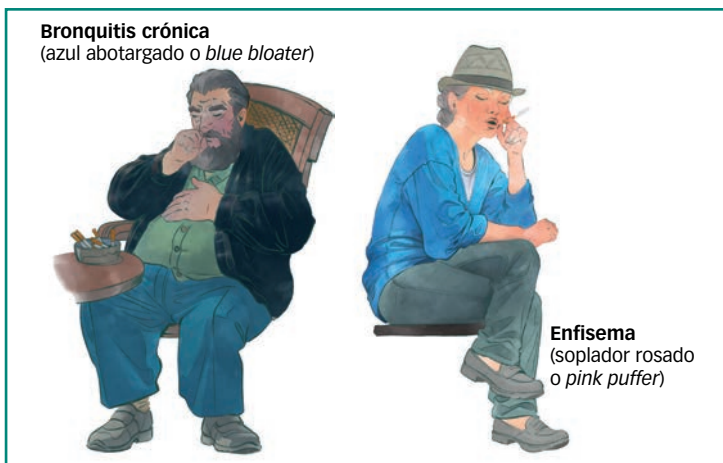


Figura 6.2. Fenotipos de EPOC.

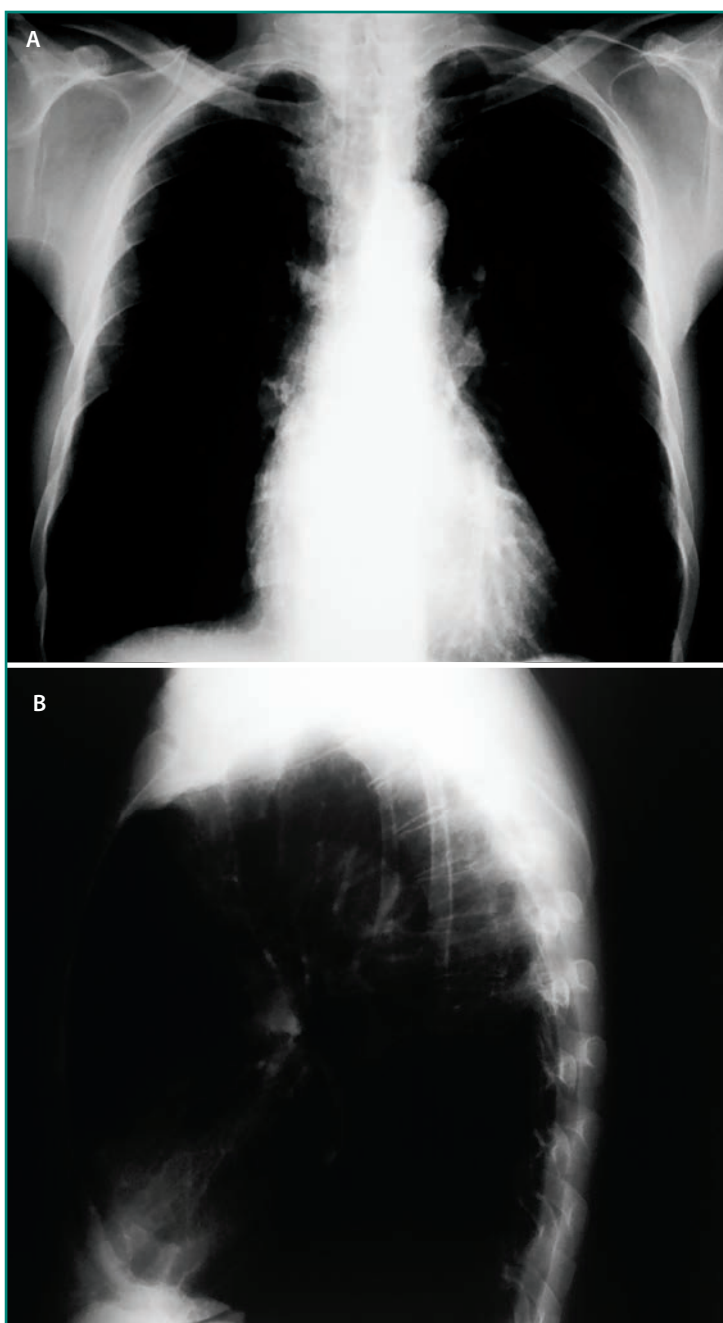


Figura 6.3. Radiografía posteroanterior (A) y lateral (B) de tórax de un paciente enfisematoso.

## Comorbilidades

Hay diferentes condiciones que se asocian a la EPOC. Las más frecuentes son cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión, cáncer de pulmón, anemia, osteoporosis, síndrome de apnea del sueño, síndrome metabólico, diabetes, ansiedad y depresión

► MIR 13-14, 231-HM; MIR 12-13, 231

## 6.7. Diagnóstico

La EPOC debería considerarse en todo individuo que presenta disnea, tos crónica o expectoración o historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad. La **espirometría** es necesaria para hacer el diagnóstico; la presencia de una relación  $FEV_1/CVF$  posbroncodilatador  $< 0,7$  confirma la limitación al flujo aéreo. Debe hacerse el diagnóstico diferencial principalmente con asma, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias y, en áreas de alta prevalencia, tuberculosis ► MIR 14-15, 14

La evaluación de la EPOC debe considerar los siguientes aspectos por separado:

- **Presencia y gravedad de la alteración espirométrica.** Se basa en el porcentaje de  $FEV_1$  posbroncodilatador con respecto al valor teórico (Tabla 6.3).
- **Presencia y magnitud de los síntomas actuales.** Se valora mediante test específicos, como la escala de disnea del Medical Research Council modificada (mMRC, Tabla 6.4) o el test de valoración de EPOC (CAT, COPD Assessment Test, Figura 6.4).

| GRADO          | $FEV_1$ (% SOBRE EL TEÓRICO) |
|----------------|------------------------------|
| I (leve)       | $\geq 80$                    |
| II (moderado)  | 50-79                        |
| III (grave)    | 30-49                        |
| IV (muy grave) | $< 30$                       |

Tabla 6.3. Valoración de la limitación del flujo aéreo.

| GRADO | ACTIVIDAD                                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso                                                                                                                      |
| 1     | Disnea al andar deprisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada                                                                                           |
| 2     | La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso |
| 3     | La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 m o después de pocos minutos de andar en llano                                                               |
| 4     | La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse                                                                              |

Tabla 6.4. Escala de disnea del Medical Research Council modificada (mMRC).

- **Historia de agudizaciones y riesgo futuro.** Las agudizaciones de la EPOC se definen como el empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que requieren terapia adicional. Estos eventos se clasifican como **leves** (tratados solo con broncodilatadores de corta, B2A), **moderados** (tratados con B2A más antibióticos y corticoides orales) o **graves** (requieren hospitalización o consulta en el servicio de Urgencias). El alto riesgo de agudización se define por la existencia el año previo de al menos dos agudizaciones, o bien solo una que haya requerido ingreso hospitalario.



|                                                                               |             |                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Nunca toso                                                                    | 0 1 2 3 4 5 | Siempre estoy tosiendo                                                              |  |
| No tengo flema (mucosidad) en el pecho                                        | 0 1 2 3 4 5 | Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)                             |  |
| No siento ninguna opresión en el pecho                                        | 0 1 2 3 4 5 | Siento mucha opresión en el pecho                                                   |  |
| Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire        | 0 1 2 3 4 5 | Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire           |  |
| No me siento limitado para realizar actividades domésticas                    | 0 1 2 3 4 5 | Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas                         |  |
| Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco | 0 1 2 3 4 5 | No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco |  |
| Duelmo sin problemas                                                          | 0 1 2 3 4 5 | Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco               |  |
| Tengo mucha energía                                                           | 0 1 2 3 4 5 | No tengo ninguna energía                                                            |  |

Figura 6.4. Cuestionario CAT (COPD Assessment Test).

- **Evaluación de las comorbilidades.** Los pacientes con EPOC presentan, por lo general, importantes enfermedades crónicas concomitantes al momento del diagnóstico; multimorbilidades que se desarrollan particularmente en la persona de edad avanzada con respuesta a factores comunes, como el envejecimiento, el tabaco, el alcohol, la dieta y la inactividad.

La espirometría, junto con los síntomas y la historia de exacerbaciones, se considera vital para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la EPOC. Con la finalidad de valorar la EPOC se establecen **cuatro categorías**, según se observa en la **Figura 6.5**:

- **Categoría A:** pacientes con pocos síntomas (mMRC 0-1 y/o CAT < 10), y bajo riesgo de agudizarse (0-1 agudizaciones en el año previo que no hayan requerido ingreso hospitalario).
- **Categoría B:** pacientes muy sintomáticos (mMRC ≥ 2 y/o CAT ≥ 10), y bajo riesgo de agudizarse (0-1 agudizaciones en el año previo que no hayan requerido ingreso hospitalario).
- **Categoría E:** pacientes con alto riesgo de agudizarse (≥ 2 agudizaciones en el año previo o ≥ 1 agudizaciones que hayan requerido ingreso hospitalario), con independencia de los síntomas respiratorios.

## 6.8. Tratamiento

### ■ Posibilidades terapéuticas

El objetivo principal del tratamiento en pacientes con EPOC estable consiste en la reducción de los síntomas respiratorios y en evitar el riesgo futuro de exacerbaciones (**Tabla 6.5**).

| EPOC ESTABLE          |                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reducción de síntomas | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliviar los síntomas</li> <li>• Mejorar la tolerancia al ejercicio</li> <li>• Mejorar la calidad de vida</li> </ul>            |
| Reducción del riesgo  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenir la progresión de la enfermedad</li> <li>• Prevenir y tratar agudizaciones</li> <li>• Reducir la mortalidad</li> </ul> |

Tabla 6.5. Objetivos del tratamiento de la EPOC estable.

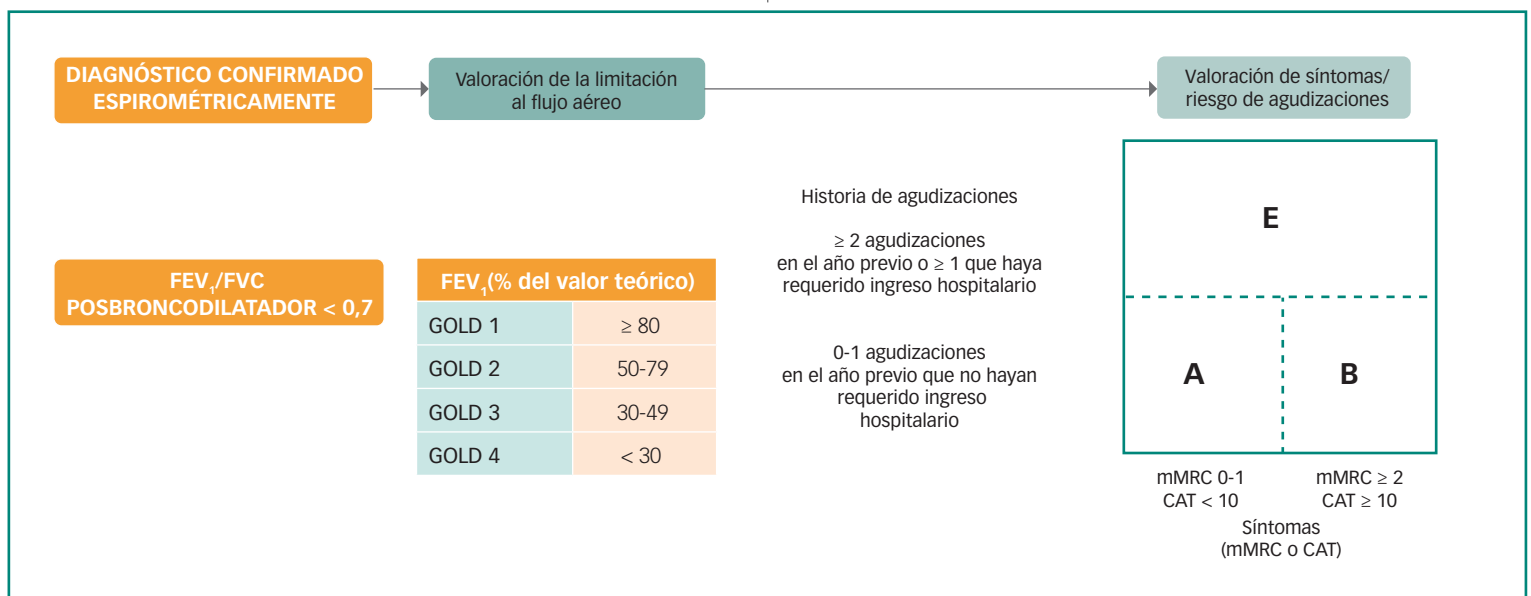


Figura 6.5. Valoración combinada de la gravedad de la EPOC.



## Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico consiste en las siguientes acciones:

- **Abandono del tabaco.** El tabaquismo es una enfermedad crónica, adictiva y recidivante, y constituye la primera causa muerte evitable en países de ingresos medios y altos. El abandono del tabaco es la medida terapéutica más importante y eficaz para tratar la EPOC. Ha demostrado que aumenta la supervivencia. En la actualidad, existen fármacos seguros y eficaces para el tratamiento del tabaquismo, como la citisinicla (anteriormente llamado citisina), la varenicla, el bupropión y la terapia sustitutiva con nicotina (TSN). La efectividad y la seguridad de los cigarrillos electrónicos como terapia para el abandono del tabaco son inciertas en la actualidad **MIR 22-23, 50-FC; MIR 16-17, 149**.

### Recuerda

- El abandono del tabaco y la oxigenoterapia domiciliaria prolongan la supervivencia en la EPOC.

- **Rehabilitación pulmonar.** Mejora los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. No ha demostrado impacto sobre la supervivencia. Debe incluir consejo nutricional.
- **Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD).** Administrada durante un mínimo de 15 h al día (incluido el período nocturno). En pacientes con hipoxemia crónica en reposo grave, OCD a largo plazo ha demostrado aumento de la supervivencia. Su principal efecto hemodinámico es enlentecer la progresión de la hipertensión pulmonar.

Se debe plantear en todo paciente clínicamente estable, que realice un tratamiento broncodilatador completo y correcto, siempre que cumpla alguna de las siguientes condiciones:

- $\text{PaO}_2$  en reposo  $< 55$  mmHg (o saturación de  $\text{O}_2 \leq 88\%$ ).
- $\text{PaO}_2$  en reposo de 55-59 mmHg (o saturación de  $\text{O}_2 \leq 89\%$ ) junto con poliglobulia (hematocrito  $> 55\%$ ), hipertensión pulmonar o *cor pulmonale*.

El objetivo que se persigue con la OCD es mantener la  $\text{PaO}_2$  en reposo por encima de 60 mmHg.

### Recuerda

- La oxigenoterapia se debe prescribir en fase estable y en pacientes bien tratados. Prolonga la supervivencia.

- **Ventilación no invasiva domiciliaria.** Es una modalidad de tratamiento cada vez más empleada. En pacientes con hipercapnia crónica grave e historia de hospitalizaciones por fallo respiratorio agudo, la terapia con ventilación no invasiva a largo plazo puede disminuir la mortalidad y prevenir las hospitalizaciones.
- **Tratamiento quirúrgico:**
  - **Bullectomía.** Puede disminuir la disnea, mejorando la capacidad pulmonar y la tolerancia al ejercicio en pacientes muy seleccionados (gran bulla que comprima el parénquima vecino, tratamiento de síntomas locales como hemoptisis, infección o dolor torácico).

- **Cirugía de reducción de volumen pulmonar.** Procedimiento quirúrgico en el que se resecan zonas del pulmón para reducir la hiperinsuflación y mejorar la eficiencia mecánica de los músculos respiratorios (fundamentalmente, el diafragma). Indicada en el enfisema grave heterogéneo de distribución en lóbulos superiores, baja capacidad de esfuerzo tras realizar programa de rehabilitación respiratoria **MIR 18-19, 150**.  
Ha demostrado prolongar la supervivencia frente al tratamiento convencional en pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y baja tolerancia al esfuerzo físico después de la rehabilitación **MIR 14-15, 59**.
- **Trasplante pulmonar.** La EPOC constituye hoy en día la segunda causa más frecuente de trasplante pulmonar. En pacientes seleccionados con EPOC muy grave, el trasplante pulmonar ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional, aunque no prolonga la supervivencia. Los criterios de indicación incluyen pacientes sintomáticos con EPOC muy grave (índice BODE  $> 7$ ) (Tabla 6.6) y alguna de las siguientes condiciones:
  - › Exacerbaciones frecuentes con hipercapnia aguda ( $\text{PCO}_2 > 50$  mmHg).
  - › Hipertensión pulmonar o *cor pulmonale* a pesar de oxigenoterapia.
  - ›  $\text{FEV}_1 < 20\%$  y  $\text{DLCO} < 20\%$  o enfisema homogéneo.
- **Intervenciones broncoscópicas** (válvulas endobronquiales y muelles [coils] intrapulmonares). El objetivo principal es disminuir la hiperinsuflación pulmonar reduciendo el volumen pulmonar por broncoscopia. En pacientes muy seleccionados, con enfisema avanzado, las intervenciones broncoscópicas pueden reducir el volumen pulmonar al final de la espiración y mejorar la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la función pulmonar a los 6-12 meses después del tratamiento.

#### EPOC ESTABLE

- Abandono del tabaco
- Oxigenoterapia crónica domiciliaria en pacientes con hipoxemia crónica
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar en pacientes seleccionados con enfisema
- VMNI en exacerbaciones hipercápnicas
- Triple terapia (frente a doble broncodilatación) en pacientes con historia de exacerbaciones frecuentes o graves
- Rehabilitación pulmonar, cuando se comienza  $\leq 4$  semanas tras el alta hospitalaria por agudización

**Tabla 6.6.** Tratamientos que han demostrado aumentar supervivencia en EPOC.

## Tratamiento farmacológico

En el tratamiento de la EPOC se emplean los siguientes medicamentos:

- **Vacunación antigripal y anti-COVID-19.** Indicada en todos los pacientes. Disminuye la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior.
- **Vacunación antineumocócica (PCV13 y PPSV23).** Recomendadas en todos los pacientes  $\geq 65$  años. En la población general de  $\geq 65$  años, la PCV13 ha demostrado una eficacia significativa al reducir la bacteriemia y la enfermedad neumocócica invasiva. La vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV) protege contra 23 serotipos y ha demostrado que reduce la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con EPOC  $< 65$  años con un  $\text{FEV}_1 < 40\%$  y en aquellos con comorbilidades.



- **Vacunación Tdap (tétanos, difteria y tosferina).** En pacientes EPOC que no fueron vacunados en la adolescencia.
- **Vacunación antiviral respiratorio sincicial (VRS).** Se recomienda en mayores de 60 años con alto riesgo de enfermedad por VRS.
- **Mucolíticos.** En pacientes EPOC que no reciben tratamiento con corticoides inhalados, el uso regular de N-acetilcisteína o carbocisteína reduce el riesgo de agudizaciones en poblaciones seleccionadas.
- **Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4).** Roflumilast ha mostrado que puede mejorar la función pulmonar y los síntomas, y reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC grave o muy grave con bronquitis crónica e historia de agudizaciones frecuentes, añadido a broncodilatadores (anticolinérgicos o  $\beta$ -agonistas).  
Se administran una vez al día por vía oral. Los efectos adversos más frecuentes son: problemas digestivos (dolor abdominal, náuseas y diarrea), cefalea y pérdida de peso.
- **Corticoides inhalados.** Se recomienda añadirlos al régimen terapéutico del paciente cuando presente agudizaciones frecuentes y eosinofilia periférica, pues su efecto más destacado en la EPOC es la reducción de exacerbaciones.
- **Corticoides sistémicos.** No se recomienda su uso en la EPOC en fase estable. Se asocian a numerosos efectos secundarios, incluida la miopatía esteroidea que contribuye a debilidad muscular, alteración funcional y fallo respiratorio en pacientes con EPOC muy grave.
- **Broncodilatadores.** Son el pilar fundamental **MIR 23-24, 123**. Aunque no han demostrado incidencia sobre la supervivencia, mejoran los síntomas y la calidad de vida. Es muy importante que el paciente realice una adecuada técnica inhalatoria y esta debe ser evaluada regularmente.

- **Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.** Producen broncodilatación por acción directa en los receptores  $\beta_2$  del músculo liso que existe desde la tráquea a los bronquiolos terminales, a través del ciclo intracelular adenilato ciclasa-proteína quinasa A. Revierten la broncoconstricción, sin tener en cuenta el agente contráctil.

Presentan efectos adicionales, como prevenir la liberación de mediadores de las células cebadas y disminuyen la extravasación vascular tras la exposición a mediadores (estos dos les confieren cierto poder antiinflamatorio en la inflamación aguda pero no parecen tener efecto en la inflamación crónica), aumentan el aclaramiento mucociliar aunque no inhiben la secreción glandular, reducen el efecto broncoconstrictor colinérgico y mejoran la resistencia de los músculos fatigados, pero no alteran su fuerza.

Los **fármacos más usados de acción corta** (4-6 horas) son el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol, y de acción prolongada (12 h) son el salmeterol (comienzo de acción lento) y el formoterol (comienzo de acción rápido), el olodaterol, el vilanterol y el indacaterol (duración de 24 h). La vía inhalatoria es de elección, ya que es la más eficaz y con menos efectos secundarios.

La administración por vía sistémica produce más efectos colaterales y no aporta beneficios. Los efectos colaterales (el más común es el temblor muscular) están en relación con la dosis, debido a la estimulación de los receptores  $\beta_2$  extrapulmonares, para los que existe tolerancia, sin que parezca existir para el efecto broncodilatador. Su uso regular y temprano no parece alterar la progresión de la enfermedad, por lo que se indican cuando la sintomatología lo requiera.

## Recuerda

- Los broncodilatadores son un tratamiento sintomático. Solo mejoran la calidad de vida, no la supervivencia.

- **Anticolinérgicos.** En la EPOC son tanto o más eficaces que los  $\beta$ -adrenérgicos. Compiten con la acetilcolina por los receptores muscarínicos posganglionares de las células musculares lisas de las vías aéreas, produciendo broncodilatación, que parece mayor cuanto más gravedad presente la obstrucción. El principal efecto parece ocurrir en las vías más grandes.

Se emplean por vía inhalada o nebulizada. Se dispone de anticolinérgicos de acción corta, como el bromuro de ipratropio (inicio de acción en 15-30 min, duración aproximada de 8 h), y de acción prolongada, como el bromuro de aclidinio (duración de 12 h) y el bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio y el bromuro de glicopirronio, con una duración de acción de 24 h. Mejoran la función pulmonar y la calidad de vida, aumentan la tolerancia al ejercicio y no se produce taquiflaxia con su uso prolongado **MIR 14-15, 60**.

En un estudio con tiotropio en EPOC se ha demostrado disminución en las exacerbaciones. En el asma, son una alternativa a los  $\beta_2$ -agonistas en pacientes con intolerancia a estos fármacos por sus efectos secundarios.

Los efectos colaterales están limitados a leve xerostomía, cortos paroxismos de tos y midriasis o glaucoma, en caso de entrada accidental en los ojos. No afectan adversamente al aclaramiento mucociliar ni tienen efectos anticolinérgicos sistémicos, aunque se utilicen en dosis altas, pues no se absorben de forma significativa.

## Recuerda

- Los anticolinérgicos son los broncodilatadores de elección en la EPOC cuando los síntomas son continuos.

- **Teofilina.** Ha sido muy utilizada durante muchos años, pero en la actualidad se sabe que su efecto broncodilatador es menor que el de los fármacos anteriores. Su mecanismo de acción broncodilatadora no se conoce bien.

Otros efectos son aumento del aclaramiento mucociliar, estimulación del centro respiratorio, mejoría de la función de los músculos respiratorios, reducción de la resistencia vascular pulmonar, aumento de la contractilidad cardíaca, mejora de la función pulmonar durante el sueño y algún efecto antiinflamatorio.

Los efectos terapéuticos aparecen con niveles plasmáticos de 5 a 15 mcg/mL, aunque con niveles mayores de 15 mcg/mL ya se observan efectos secundarios. Su metabolismo hepático está influido por multitud de factores.

Los efectos colaterales más comunes son cefalea, náuseas, vómitos, molestias abdominales e inquietud. Si los niveles son mayores de 30 mcg/mL, aparecen arritmias, convulsiones e hipotensión. De forma ambulatoria, se administra por vía oral en preparados de liberación prolongada, mientras que existe un preparado intravenoso, la aminofilina, para empleo en pacientes agudizados ingresados.



- **Asociación de broncodilatadores anticolinérgicos y  $\beta_2$ -agonistas de acción larga (LABA+LAMA).** La terapia combinada broncodilatadora en un solo dispositivo ha demostrado mejorar los síntomas y la función pulmonar. También se ha evidenciado que esta combinación reduce las exacerbaciones comparadas con la monoterapia y la asociación de corticoides inhalados y  $\beta$ -agonistas de acción larga.
- **Asociación de corticoides inhalados y  $\beta$ -agonistas de acción larga (LABA+CI).** No se recomienda en la actualidad. Si existe indicación de CI, se deberá priorizar la triple terapia inhalada.
- **Asociación de anticolinérgicos de acción larga,  $\beta_2$ -agonistas de acción larga y corticoide inhalado (triple terapia inhalada LABA+LAMA+CI).** Puede mejorar la función pulmonar y disminuir el riesgo de exacerbaciones.
- **Antibióticos.** Estudios recientes han demostrado que el uso regular de antibióticos puede reducir las tasas de agudizaciones en 1 año. Azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana) o eritromicina (500 mg dos veces al día) durante 1 año, reducen el riesgo de exacerbaciones, pero su uso se ha asociado al aumento de la incidencia de resistencia bacteriana y deterioro auditivo.
- **Terapia sustitutiva con  $\alpha_1$ -antitripsina.** Los pacientes jóvenes con déficit grave de  $\alpha_1$ -antitripsina y enfisema pulmonar establecido pueden ser candidatos a esta terapia. La terapia intravenosa puede disminuir la progresión del enfisema pulmonar.

El tratamiento farmacológico de la EPOC en función de las categorías GOLD se resume en la **Figura 6.6** **MIR 23-24, 125; MIR 22-23, 127; MIR 12-13, 52**. Además, en la ya estudiada **Tabla 6.6** aparecen las medidas que han demostrado aumentar la supervivencia.

## Manejo de la agudización de la EPOC

Debe evaluarse inicialmente la **gravedad de la reagudización** (en función de la comorbilidad, el estadio y los antecedentes de reagudizaciones) para decidir el **manejo ambulatorio, hospitalario o en Unidad de Cuidados Intensivos**.

Aproximadamente, un 75% de las agudizaciones son de causa infecciosa, la polución ambiental también es causa de exacerbaciones y en un 25% no se identifica ninguna causa. Las bacterias son responsables del 75% de las agudizaciones infecciosas, mientras que el 25% se deben a virus como el virus de la *influenza* (Ay B), el coronavirus y el virus sincitial respiratorio (VRS), entre otros agentes.

Los **tres principales patógenos** son: *H. influenzae* (el más frecuente), *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*. Se inicia tratamiento antibiótico con dos

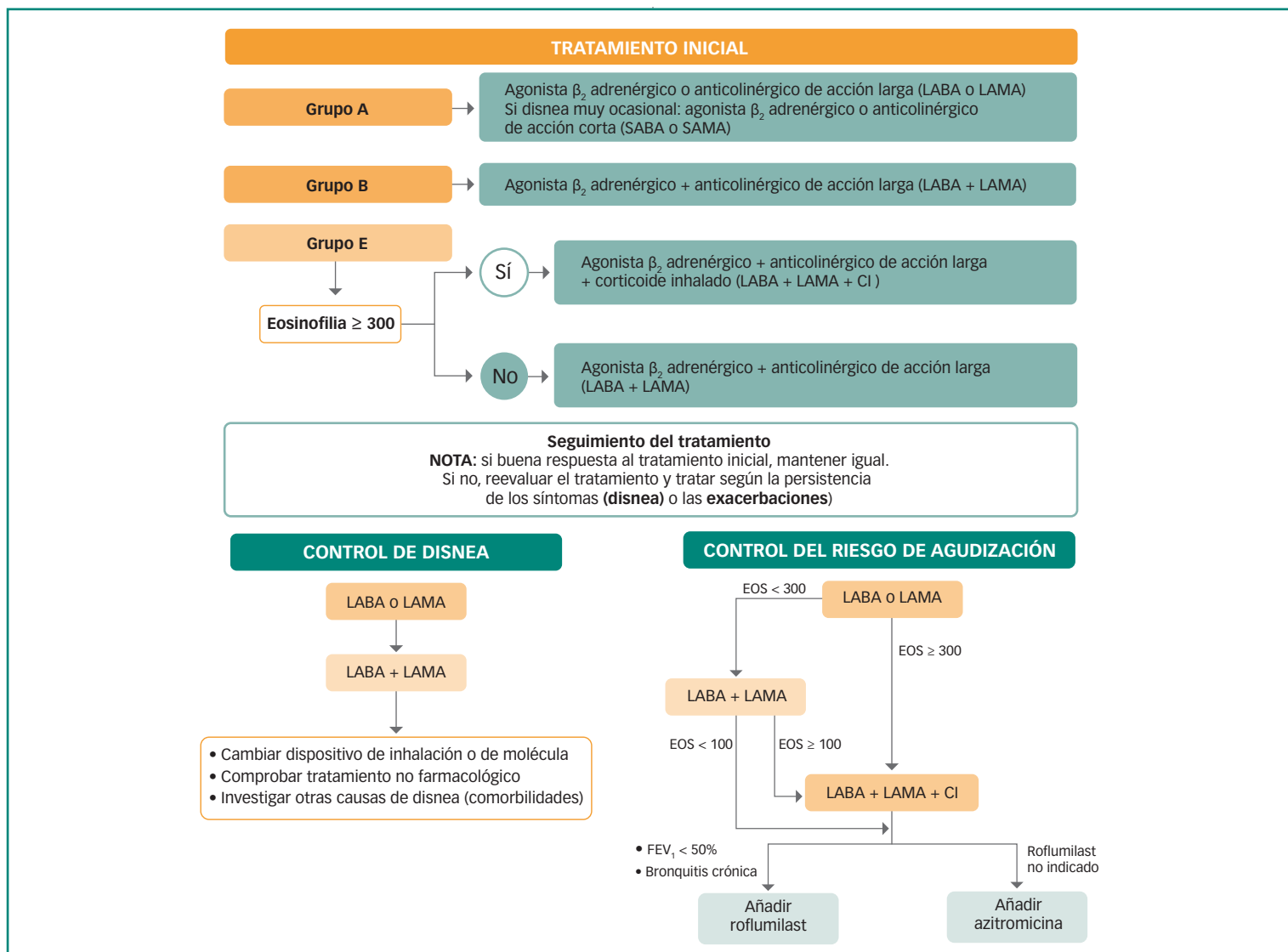


Figura 6.6. Tratamiento farmacológico según la Guía GOLD 2019.



de estos tres criterios, siempre que uno de ellos sea esputo purulento: aumento de disnea, aumento de expectoración y purulencia del esputo.

Entre los antibióticos empleados se encuentran la amoxicilina-ácido clavulánico, los macrólidos y las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) en ciclos de 5 a 10 días.

Si se sospecha infección por *Pseudomonas aeruginosa* (EPOC grave con más de cuatro ciclos de antibiótico en el último año, mala respuesta a tratamiento o necesidad de ventilación mecánica), el antibiótico de elección es ciprofloxacino.

El **tratamiento ambulatorio** debe incluir combinación de broncodilatadores de acción corta por vía inhalada; valorar añadir broncodilatador de acción larga, si no lo tomaba; un ciclo corto de corticoides sistémicos y antibioterapia si está indicada.

El **tratamiento hospitalario** debe incluir combinación de broncodilatadores de acción corta por vía inhalada, corticoides por vía sistémica (durante 7-10 días) ► **MIR 21-22, 133**, oxigenoterapia si existe insuficiencia respiratoria. Además, se debe valorar la necesidad de antibioterapia o ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ► **MIR 15-16, 122**.

Las teofilinas intravenosas se consideran tratamiento de segunda línea en caso de mala respuesta a fármacos inhalados.

## Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

La VMNI ha demostrado su **utilidad en pacientes con fallo respiratorio agudo** por agudización de EPOC en las siguientes situaciones: acidosis respiratoria ( $p\text{CO}_2 > 45$  mmHg y  $\text{pH} < 7,35$ ); excesiva disnea con signos de fatiga muscular; o hipoxemia grave refractaria a la oxigenoterapia; siempre que no tengan una alteración grave del nivel de conciencia ► **MIR 19-20, 118; MIR 14-15, 61**.

Con esta técnica es posible evitar la ventilación mecánica invasiva en pacientes que, por su patología respiratoria de base, tienen más riesgo de desarrollar complicaciones (imposibilidad para el destete, neumonías intrahospitalarias, etc.). Sus beneficios son una menor estancia hospitalaria, menos necesidad de intubación, inferior tasa de complicaciones y menor mortalidad hospitalaria.

## Ventilación mecánica invasiva

Está indicada **en caso de fracaso de la VMNI**, bajo nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares o supraventriculares graves.

*Recuerda*

- La VMNI está indicada en exacerbaciones que cursan con acidosis respiratoria leve-moderada y aumento del trabajo respiratorio, siempre que el nivel de conciencia sea aceptable.

## 6.9. Pronóstico

La **edad** y el **valor del FEV<sub>1</sub>** en el momento del diagnóstico son los mejores **criterios para predecir la supervivencia de los pacientes con EPOC** ► **MIR 12-13, 54**.

El ritmo de disminución anual del FEV<sub>1</sub> parece ser el índice que mejor se relaciona con la mortalidad de esta enfermedad. La mortalidad aumenta respecto a la de la población general cuando el FEV<sub>1</sub> es menor al 50% respecto al valor teórico. Un índice de masa corporal (IMC) menor de 21 kg/m<sup>2</sup> se asocia a aumento de mortalidad.

**Otros factores** capaces de predecir la mortalidad son:

- La edad avanzada.
- La gravedad de la hipoxemia.
- La magnitud de la hipertensión pulmonar.
- La hipercapnia.
- La existencia de comorbilidad.
- La persistencia en el consumo de tabaco, que es el factor que más incide en la evolución de la enfermedad.

Se han **evaluado índices compuestos como el BODE (Tabla 6.7)** y el BODEx (Tabla 6.8).

- El **índice BODE** agrupa índice de masa corporal, grado de obstrucción del flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>), grado de disnea según la escala modificada mMRC y nivel de esfuerzo ► **MIR 17-18, 142**, cuyo valor pronóstico es superior a cada uno de sus componentes por separado y es una herramienta útil para evaluar la indicación de trasplante en pacientes con EPOC.
- El **índice BODEx** está compuesto por IMC, FEV<sub>1</sub>, grado de disnea mMRC y las exacerbaciones graves que incluyen únicamente visitas a Urgencias hospitalarias e ingresos.

| VARIABLE                                        | PUNTUACIÓN BODE |         |         |       |
|-------------------------------------------------|-----------------|---------|---------|-------|
|                                                 | 0               | 1       | 2       | 3     |
| FEV <sub>1</sub> (% del predicho)               | ≥ 65            | 50-64   | 36-49   | ≤ 35  |
| Test de marcha 6 min (distancia recorrida en m) | ≥ 350           | 250-349 | 150-249 | ≤ 149 |
| Escala disnea mMRC                              | 0-1             | 2       | 3       | 4     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                        | > 21            | ≤ 21    |         |       |

Tabla 6.7. Índice BODE.

| MARCADORES               | PUNTUACIÓN BODEx |       |       |      |
|--------------------------|------------------|-------|-------|------|
|                          | 0                | 1     | 2     | 3    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | > 21             | ≤ 21  |       |      |
| FEV <sub>1</sub> (%)     | ≥ 65             | 50-64 | 36-49 | ≤ 35 |
| Disnea (mMRC)            | 0-1              | 2     | 3     | 4    |
| Exacerbaciones graves    | 0                | 1-2   | ≥ 3   |      |

Tabla 6.8. Índice BODEx.

## Casos clínicos

La cirugía de reducción de volumen (CRV) es una técnica quirúrgica que se emplea en pacientes con EPOC grave, con la que se pretende mejorar la función pulmonar de los pacientes con enfisema y reducir la mortalidad. La aplicación de este procedimiento requiere una selección adecuada de los pacientes. ¿Cuál de los siguientes criterios desestimaría a los pacientes con EPOC para este tipo de tratamiento?

- 1) Predominio de las lesiones enfisematosas en lóbulos superiores.
- 2) FEV1 < 40%.
- 3) Lesiones enfisematosas heterogéneas de distribución difusa.
- 4) Capacidad de esfuerzo reducida tras realizar programa de rehabilitación respiratoria.

RC: 3

El estudio de la gravedad multifuncional de la EPOC se realiza con los índices BODEX y BODE, que tienen algunos criterios comunes. ¿Cuál de los siguientes criterios forma parte exclusiva de uno de los dos índices?

- 1) Valoración de la disnea (MRC).
- 2) Distancia recorrida (metros).
- 3) Índice de masa corporal (IMC).
- 4) Capacidad vital forzada (FVC).

RC: 2

Recibe en su consulta a un varón de 65 años, exfumador con un consumo acumulado 50 paquetes/año y con diagnóstico de EPOC tipo enfisema. Refiere tos con poca expectoración y disnea de moderados esfuerzos. Solicita pruebas funcionales respiratorias. De los siguientes resultados, ¿cuál le parece MENOS probable?

- 1) FEV<sub>1</sub> (flujo espirado en el primer segundo) menor del 80%.
- 2) DLCO (capacidad de difusión normal).
- 3) Relación FEV1/FVC menor de 70%.
- 4) TLV (capacidad pulmonar total) aumentada.

RC: 2

Una de las siguientes intervenciones NO ha demostrado influir en la supervivencia de los pacientes con EPOC. Señálela:

- 1) Oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica.
- 2) Cirugía de reducción de volumen en pacientes seleccionados con enfisema.
- 3) Tratamiento con N-acetilcisteína.
- 4) Interrupción del tabaquismo.

RC: 3

Acude a consulta un hombre de 67 años, exfumador, con el diagnóstico de EPOC grave (índice multidimensional BODE 5, FEV<sub>1</sub> 38%, índice de masa corporal 23, índice de disnea según escala mMRC 3, distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha 260 m), que ha tenido tres ingresos hospitalarios por exacerbación de su EPOC en los últimos 7 meses. Además, presenta antecedentes de HTA, cardiopatía isquémica con IAM hace 5 años y claudicación intermitente. En la exploración clínica destaca una disminución del murmullo vesicular con sibilancias espiratorias

en ambos campos pulmonares y una saturación en la oximetría del 88%. ¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas NO sería recomendable en este paciente?

- 1) Ajuste del tratamiento inhalado con broncodilatadores de larga duración, combinando anticolinérgicos y β-2 adrenérgicos con glucocorticoides inhalados.
- 2) Iniciar pauta de glucocorticoides orales durante 6 meses para el control de las exacerbaciones.
- 3) Comprobar que el paciente realiza correctamente la técnica inhalatoria.
- 4) Iniciar pauta de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

RC: 2

Un paciente exfumador, diagnosticado previamente de EPOC, acude a revisión. En la exploración física se detecta la existencia de hipocratismo digital o acropaquia de aparición reciente. ¿Cuál es la exploración más aceptable para este hallazgo en el contexto clínico que se describe?

- 1) Carcinoma pulmonar.
- 2) Bronquiectasias.
- 3) Fibrosis pulmonar.
- 4) Cardiopatía cianótica.

RC: 1

Respecto al tratamiento de los pacientes con EPOC, señale la respuesta falsa:

- 1) El empleo regular de bromuro de ipratropio se ha asociado a una disminución de la mortalidad.
- 2) En un paciente con saturación arterial de oxígeno inferior al 90% y signos de hipertensión pulmonar debe plantearse el uso de oxígeno suplementario.
- 3) El uso regular de corticoides inhalados no influye sobre el ritmo del deterioro de la función pulmonar.
- 4) Los agonistas β-adrenérgicos de larga duración proporcionan beneficios sintomáticos similares a los del bromuro de ipratropio.

RC: 1

Hombre de 72 años con antecedentes de EPOC con obstrucción grave al flujo aéreo, con dos exacerbaciones graves en el último año, que acude a Urgencias con taquipnea y uso de musculatura accesoria. Está alerta. En la gasometría arterial basal se objetiva: pH 7,29, PaCO<sub>2</sub> 68 mmHg, PaO<sub>2</sub> 51 mmHg. Se inicia tratamiento broncodilatador, esteroideo, antibioterapia empírica y se ajusta la oxigenoterapia para conseguir una SatO<sub>2</sub> entre 88 y 92%. Tras una hora repite la gasometría arterial con gafas nasales a 2 Lpm y presenta pH 7,28, PaCO<sub>2</sub> 70 mmHg, PaO<sub>2</sub> 62 mmHg. Señale la actuación correcta:

- 1) Iniciar ventilación mecánica no invasiva.
- 2) Proceder a la intubación orotraqueal e iniciar ventilación mecánica.
- 3) Incrementar la oxigenoterapia hasta obtener una SatO<sub>2</sub> de al menos 99%.
- 4) Combinar benzodiacepinas con altos flujos de oxígeno para asegurar una disminución de la taquipnea y mejorar el patrón ventilatorio.

RC: 1



# Asma

## Orientación MIR

Es un tema importante. Se debe conocer bien la definición de asma (de ella se deduce la estrategia diagnóstica), el tratamiento en fase estable y de las crisis.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 39; MIR 23-24, 121
- ▶ MIR 22-23, 128
- ▶ MIR 21-22, 207
- ▶ MIR 18-19, 147
- ▶ MIR 17-18, 139
- ▶ MIR 16-17, 146
- ▶ MIR 15-16, 119
- ▶ MIR 14-15, 58
- ▶ MIR 13-14, 133
- ▶ MIR 12-13, 51

## Conceptos clave

- ⊙ El asma es una obstrucción reversible (diferencia con EPOC), provocada por una inflamación crónica de la vía aérea.
- ⊙ Los fármacos de elección en el tratamiento de mantenimiento son los corticoides inhalados (antiinflamatorios).
- ⊙ Los fármacos de elección en las crisis son los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos por vía inhalada.
- ⊙ Los corticoides sistémicos están indicados en las crisis moderadas-graves.
- ⊙ El mejor parámetro para valorar la gravedad de una crisis y monitorizar su evolución es el pico de flujo espiratorio (PEF).
- ⊙ En una crisis, la presencia de normocapnia o hipercapnia es un dato de gravedad.

## 7.1. Definición

El **asma** es un síndrome que incluye varios fenotipos clínicos con manifestaciones similares, pero etiologías probablemente diferentes. Clásicamente se define como una **enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea**, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hipersensibilidad (hiperreactividad) bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por acción medicamentosa o espontánea.

En los individuos susceptibles, esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. La reversibilidad implica el aumento del FEV<sub>1</sub> en un 12% o más de su línea basal tras aplicar un  $\beta$ -adrenérgico selectivo de acción corta. La **hiperreactividad** es la disminución del FEV<sub>1</sub> en un 20% o más de su línea basal tras la realización de una prueba de provocación con histamina o metacolina. Se ha demostrado que la hiperreactividad precede y predice el desarrollo de asma, y, aunque, necesaria, no es suficiente para diagnosticar la enfermedad, ya que hay personas asintomáticas con respuesta positiva a la histamina o la metacolina.

*Recuerda*

- Para el diagnóstico de asma se requiere clínica compatible y demostración de hiperreactividad bronquial

## 7.2. Epidemiología

Los datos del asma se reflejan en su prevalencia y mortalidad.

- **Prevalencia.** La prevalencia global del asma varía entre el 1% y el 11,9% según países. En España, los estudios en personas adultas arrojan una prevalencia entre el 1% y el 4,7%. La mitad de los casos se diagnostican antes de los 10 años. En edad infantil, es más frecuente en varones, se iguala en ambos sexos en la pubertad y predomina en mujeres en la edad adulta. Ha aumentado en las últimas décadas.
- **Mortalidad.** Datos de la Organización Mundial de la Salud indican que en el mundo se producen unas 250.000 muertes anuales por asma. No existe relación entre prevalencia y mortalidad.

## 7.3. Patogenia

El asma es un **trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas**. La inflamación crónica se asocia a hiperreactividad bronquial y a obstrucción reversible, aunque los mecanismos que explican esta asociación no están completamente aclarados. El proceso inflamatorio es bastante consistente entre todos los fenotipos de asma, aunque puede variar entre pacientes y diferentes momentos evolutivos de la enfermedad.

La inflamación en el asma es similar al de otros procesos alérgicos. Los **factores** implicados en la diátesis inflamatoria se pueden clasificar en **tres apartados**:

- **Células inflamatorias.**
- **Células y elementos estructurales de la vía aérea.**
- **Moléculas.**

## ■ Células inflamatorias

### Linfocitos T (LT)

Están **aumentados en la vía aérea**, con un desequilibrio en la relación Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> favorable a los Th<sub>2</sub>, que liberan citocinas específicas (IL 4, IL 5, IL 9 e IL 13) que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT *natural killer* elevados

► MIR 23-24, 39.

### Mastocitos

Están **aumentados tanto en la vía aérea como en el músculo liso bronquial**, lo que se relaciona con la hiperreactividad bronquial. Su activación da lugar a la liberación de mediadores broncoconstrictores y proinflamatorios, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub>.

### Eosinófilos

Están **elevados en la vía aérea** de la mayoría de los individuos asmáticos y su número se relaciona con la gravedad del asma. Su activación libera enzimas responsables del daño epitelial y mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

### Neutrófilos

Aparecen en **cantidad aumentada en la vía aérea** de algunos pacientes con asma grave, en exacerbaciones, en asmáticos fumadores y en algunos casos de asma profesional.

### Células dendríticas

Son **células presentadoras de antígenos** que en los ganglios linfáticos estimulan el desarrollo de linfocitos Th<sub>2</sub>.

### Macrófagos

Contienen **receptores de baja afinidad para la IgE** que, cuando son estimulados por alérgenos, liberan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

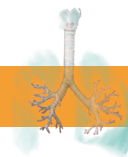
## ■ Células y elementos estructurales de la vía aérea

### Epitelio bronquial

El daño en el epitelio de la vía aérea es una característica del asma no controlada, con **pérdida de células ciliadas y secretoras**. A la vez, interviene activamente en el proceso inflamatorio al liberar mediadores proinflamatorios en relación con diferentes estímulos que contribuyen a aumentar más el daño epitelial (**Figura 7.1**).

El **proceso de reparación** de estas lesiones es anómalo y da lugar a un componente de obstrucción irreversible que, en ocasiones, aparece en el asma, en un proceso conocido como **remodelado de la vía aérea**.





## Músculo liso bronquial

El **músculo liso bronquial** contribuye a la obstrucción al flujo aéreo por su hipertrofia, contracción aumentada e incluso liberación de mediadores inflamatorios igual que las células epiteliales.

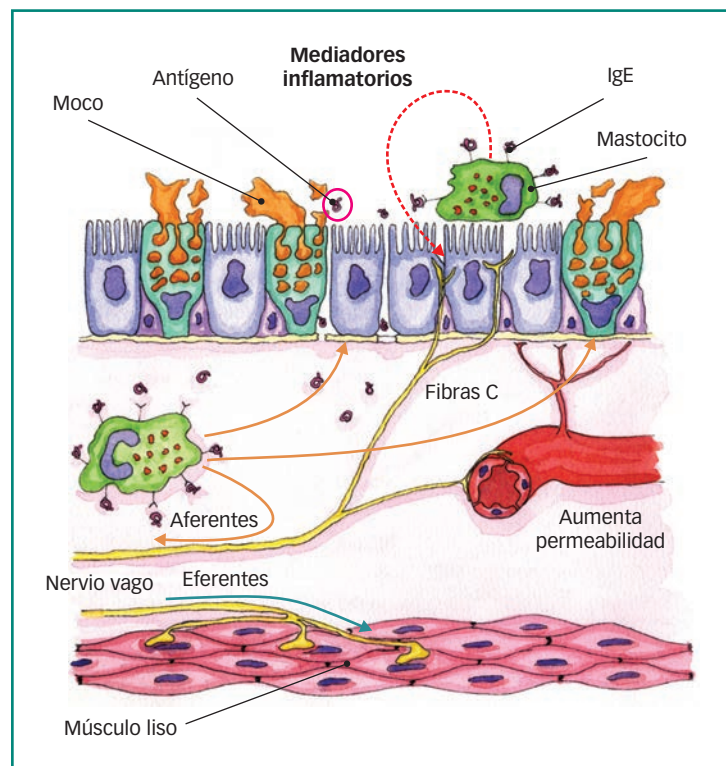


Figura 7.1. Epitelio bronquial de un paciente con asma. Patogenia.

## Células endoteliales

La expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio de la circulación bronquial es **necesaria para el reclutamiento de células inflamatorias en la vía aérea**.

## Fibroblastos y miofibroblastos

Los fibroblastos y miofibroblastos, estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, **contribuyen** mediante la producción anómala de tejido fibroso **al remodelado de la vía aérea**.

## Terminaciones nerviosas colinérgicas de las vías aéreas

Si se activan por vía refleja, causan broncoconstricción y secreción de moco. Causan síntomas como tos y opresión precordial.

## Moléculas

### Quimiocinas

Las **quimiocinas** están **expresadas por las células epiteliales**, actúan reclutando células inflamatorias en las vías aéreas.

## Cisteinil-leucotrienos

Los **cisteinil-leucotrienos** son sustancias **liberadas por mastocitos y eosinófilos** con fuerte efecto bronco-constrictor.

## Citocinas

Las citocinas están **producidas por linfocitos y macrófagos**, controlan el proceso inflamatorio en el asma y determinan su gravedad. Las más importantes son las derivadas de los linfocitos Th<sub>2</sub>: interleucina 5 (IL-5), que favorece la producción y la activación de eosinófilos, y la IL-4 y la IL-13, necesarias para la producción de IgE por los linfocitos B.

## IgE

Esta inmunoglobulina, responsable de los fenómenos alérgicos, se une a receptores de alta afinidad presentes en mastocitos, eosinófilos y células dendríticas. En presencia del alérgeno específico, esta unión desencadena la liberación de mediadores en dichas células.

## Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador producido en el epitelio bronquial mediante la acción de la enzima NO-sintetasa. Su determinación en el aire espirado se puede emplear como prueba diagnóstica, por ser un marcador no invasivo de inflamación de la vía aérea.

## 7.4. Factores de riesgo

Los **factores** implicados en las manifestaciones del asma pueden dividirse en **aquellos que causan asma y los que desencadenan las crisis**. Algunos participan de ambas características. Entre los primeros están factores del huésped y entre los segundos, factores ambientales.

La interacción entre ellos es compleja e incluye aspectos como el momento en el que ocurren las infecciones respiratorias y cómo esto influye en la maduración del sistema inmunológico.

## Factores del huésped

### Genes

Múltiples **genes** están **implicados en el desarrollo del asma**. Se pueden agrupar en **cuatro categorías**:

- Genes implicados en la **producción de IgE** (atopia).
- Genes implicados en la **hiperreactividad bronquial**.
- Genes implicados en la **codificación de citocinas inflamatorias**.
- Genes implicados en el **balance entre citocinas Th1 y Th2**.

Algunos de ellos están íntimamente relacionados. Por ejemplo, la tendencia a producir cantidades elevadas de IgE se hereda de forma conjunta con la hiperreactividad bronquial, y ambos están gobernados por un conjunto de genes localizados en el brazo largo del cromosoma 5.

En función de la presencia o no de atopía se distinguen dos tipos clásicos de asma (Tabla 7.1).

| ASMA EXTRÍNSECA                                                                                              | ASMA INTRÍNSECA                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Predominio en niños y jóvenes                                                                                | Predominio en personas adultas                        |
| Frecuente historia personal o familiar de alergia (rinitis, urticaria, eccema...) Pruebas cutáneas positivas | Rara historia personal o familiar de alergia          |
| IgE total y específica elevadas                                                                              | IgE normal                                            |
| Hipersensibilidad tipo I (inmediata)                                                                         | A veces, intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS) |

Tabla 7.1. Tipos de asma según su etiología.

Además, otros genes intervienen en la respuesta a los tratamientos antiinflamatorios. Variaciones en el gen del receptor adrenérgico se relacionan con diferentes respuestas a los  $\beta$ -agonistas. También existen genes que explican la diferente respuesta a corticoides y a antagonistas de leucotrienos.

## Obesidad

El asma es **más frecuente y difícil de controlar** en personas con obesidad (índice de masa corporal [IMC]  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ). Los mecanismos no están claros. Se han propuesto alteraciones en la mecánica pulmonar debidos a la obesidad que podrían alterar la función de la vía aérea y la producción de diferentes citocinas proinflamatorias (interleucina 6, TNF- $\alpha$ ) por los adipocitos.

## Sexo

El asma es **más frecuente en varones en la infancia**, mientras que **en la edad adulta es más habitual en mujeres**. Las causas de este hecho no se conocen, pero se ha relacionado con que el calibre de las vías aéreas al nacer es menor en varones, mientras que en la edad adulta lo es en las mujeres.

## Factores ambientales

### Alérgenos

Dentro de este apartado cabe hacer la distinción entre alérgenos inhalados de interior y de exterior. Entre los **alérgenos de interior** se encuentran los ácaros domésticos (los más potentes), las cucarachas, otros animales y los hongos. Los **alérgenos de exterior** mas importantes son los pólenes.

La exposición a los ácaros en el primer año de vida se relaciona con el desarrollo de asma. Los alérgenos de cucarachas predominan en climas tropicales y en hogares con calefacciones centrales. Aunque, en general, parece existir una relación entre exposición y desarrollo de asma, algunos estudios han encontrado lo contrario, la exposición protege frente a la aparición de la enfermedad. Parece que el momento en el que tiene lugar la exposición es un factor determinante.

### Infecciones

Las infecciones víricas en la infancia, sobre todo por el virus sincitial respiratorio y el virus *Parainfluenzae*, se asocian con la aparición de sibilancias que en muchos casos persisten en la edad adulta. Como en el caso de los alérgenos, otros estudios han encontrado que las infecciones son un factor de protección frente al asma. La "hipótesis de la higiene" sostiene que las

infecciones en una edad temprana hacen madurar al sistema inmunológico hacia un perfil Th<sub>1</sub> y, por tanto, protegería frente a la aparición de asma. Esta teoría podría explicar por qué la prevalencia de asma aumenta en países desarrollados y en los hijos mayores comparados con sus hermanos pequeños. Por tanto, el papel de las infecciones no está claro, podría depender del momento en el que se produce la infección y de la susceptibilidad genética.

## Sensibilizantes ocupacionales

Más de 300 sustancias se han relacionado con el desarrollo de asma en el lugar de trabajo y se considera que 1 de cada 10 casos de asma en personas adultas es de origen ocupacional.

Entre las causas se encuentran sustancias de bajo peso molecular, como los isocianatos, irritantes que producen inflamación de vía aérea e hiperreactividad bronquial; inmunógenos bien conocidos, como las sales de platino; y diferentes compuestos que estimulan la producción de IgE (p. ej., animales y hongos). Las profesiones relacionadas con el asma profesional se pueden ver en la Tabla 7.2.

| PROFESIONES RELACIONADAS CON EL ASMA |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| Panadería                            | Veterinaria                     |
| Pintura                              | Manufacturación de detergentes  |
| Peluquería                           | Industria de los plásticos      |
| Industria de la alimentación         | Trabajadores sanitarios (látex) |
| Trabajo en granjas                   | Soldadores                      |

Tabla 7.2. Profesiones asociadas al desarrollo de asma profesional.

## Tabaco

El hábito de fumar se asocia con empeoramiento de la función pulmonar en asmáticos fumadores, mala respuesta a esteroides inhalados y sistémicos, y mal control de la enfermedad. La exposición pasiva al humo del tabaco en la infancia y en el período prenatal se asocia con mayor prevalencia de asma.

## Contaminación ambiental

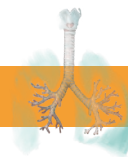
La relación de la contaminación ambiental con el asma no está clara. Se ha documentado peor función pulmonar en asmáticos que viven en zonas contaminadas y se han visto brotes de crisis de asma en relación con picos de contaminación, aunque su papel como causa de asma es controvertido.

## Dieta

La lactancia materna se asocia con menor incidencia de asma en la infancia; algunos componentes de las dietas occidentales (menor consumo de antioxidantes [frutas y vegetales], el aumento de las grasas n-6 poliinsaturadas [margarinas y aceites vegetales] y el descenso de las grasas n-3 poliinsaturadas [pescado]) se han relacionado con el aumento en la prevalencia de asma y atopía.

## Factores implicados en las exacerbaciones

Por último, estarían los factores implicados en las exacerbaciones, entre los que se encuentran los alérgenos (los más habituales), el ejercicio, el aire frío, los gases irritantes, los cambios de temperatura y las emociones extremas.



Las infecciones víricas pueden exacerbar el asma, sobre todo en la infancia; se han implicado los rinovirus (el más frecuente), el virus respiratorio sincitial y el *Influenzae*; y en lactantes, el virus respiratorio sincitial y el *Parainfluenzae*.

El ejercicio es, probablemente, el principal desencadenante de breves episodios. Produce limitación al flujo en la mayoría de los niños y de los jóvenes asmáticos. Existe relación entre la ventilación que exige el ejercicio, la temperatura, el contenido de agua del aire inspirado y la magnitud de la obstrucción. Se cree que se relaciona con la hiperemia producida en la mucosa por el enfriamiento/recalentamiento y no parece intervenir la contracción del músculo liso.

También originan exacerbaciones ciertos conservantes y colorantes utilizados en comidas y bebidas (metabisulfito), los antiinflamatorios no esteroideos y los  $\beta$ -bloqueantes, el estrés emocional, el dióxido sulfúrico (que no tiene efecto en las vías respiratorias de sujetos normales hasta alcanzar concentraciones muy altas), los episodios de sinusitis sin tratamiento antibiótico y el reflujo gastroesofágico, pues su corrección implica una mejoría del asma.

## 7.5. Fisiopatología

La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común que explica los síntomas y las alteraciones funcionales. Los **factores** que contribuyen a su aparición son:

- **Contracción del músculo liso** de la vía aérea.
- **Edema de la vía aérea**, consecuencia de la inflamación bronquial.
- **Engrosamiento de la vía aérea** a consecuencia de los fenómenos de reparación definidos como remodelado de la vía aérea.
- **Hipersecreción de moco**.

La otra característica definitoria del asma es la hiperreactividad bronquial, que provoca obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos que en sujetos normales no causarían respuesta alguna, y explican la aparición episódica de síntomas asmáticos. Es consecuencia de la inflamación crónica de la vía aérea y se produce por los siguientes **mecanismos**:

- **Contractilidad aumentada del músculo liso** de la vía aérea.
- **Desacoplamiento de la contracción de la vía aérea** por la inflamación peribronquial, que impide el soporte que el parénquima pulmonar proporciona a la vía aérea, sin el cual el estrechamiento de la luz se exagera para un mismo nivel de contracción del músculo liso.
- **Engrosamiento de la pared bronquial** por dentro de la capa muscular. Para una misma contracción muscular, en una pared engrosada se produce una mayor reducción de la luz.
- **Terminaciones nerviosas sensitivas**. Sensibilizadas por la inflamación, provocan una broncoconstricción exagerada en respuesta a diferentes estímulos.

Las alteraciones estructurales, un conjunto de cambios conocidos como **remodelado de la vía aérea**, incluyen:

- **Fibrosis subepitelial**, acúmulo de fibras colágenas por debajo de la membrana basal. Aparece antes que los síntomas asmáticos y puede ser parcialmente revertida por el tratamiento.
- **Hipertrofia e hiperplasia** de músculo liso bronquial.
- **Proliferación de vasos sanguíneos** en la pared de la vía aérea, que contribuye a su engrosamiento.
- **Hipersecreción de moco**, consecuencia de la hiperplasia de células caliciformes y de las glándulas submucosas.

## 7.6. Clínica

La **triada clásica** es **disnea, sibilancias y tos**, y a veces opresión torácica. Las sibilancias son frecuentes, aunque no es raro encontrar a pacientes cuya única manifestación es la tos escasamente productiva, conocida con el nombre de **equivalente asmático**. Otras causas de tos crónica que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el goteo posnasal (el más habitual), el reflujo gastroesofágico y el tratamiento con fármacos (IECA,  $\beta$ -bloqueantes). Quizá sea más importante que los síntomas en sí la aparición de estos ante situaciones características, como la exposición a pólenes, aire frío...

También es muy típico del asma en los adultos la aparición de los síntomas al acostarse o por la mañana temprano, lo que lo diferencia del reflujo gastroesofágico (los síntomas suelen aparecer nada más acostarse) o la enfermedad cardíaca (en la que los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento).

Los síntomas de asma suelen ocurrir de modo paroxístico, con temporadas en las que el paciente está libre de clínica, aunque en casos graves no siempre se consigue la remisión de la enfermedad.

Si bien el ejercicio es un desencadenante frecuente de síntomas, en un pequeño grupo de asmáticos es el único; es lo que se conoce como **asma inducido por esfuerzo**. El alivio de los síntomas con un  $\beta$ -agonista o su prevención mediante un pretratamiento con dichos fármacos apoya el diagnóstico. El test de esfuerzo es de utilidad en estos casos.

Más de un 10% de adultos con asma experimentan crisis en relación con la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es lo que se conoce como **asma inducida por AAS o EREA**, enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos y se asocia con frecuencia a poliposis nasal (triada ASA). Suele aparecer por encima de los 35-40 años y viene precedido de síntomas de rinitis vasomotora.

El cuadro es característico: tras varios minutos u horas de la ingesta de un antiinflamatorio inhibidor de la COX-1, el paciente experimenta una crisis asmática, generalmente grave, asociada a síntomas de rinitis, conjuntivitis y enrojecimiento de cara y cuello. Suele haber marcada eosinofilia, elevación de citocinas como IL-5 y significativa elevación de cisteinil-leucotrienos. Estos pacientes pueden usar, como antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 (celecoxib, etoricoxib) o esteroides y, como analgésicos, toleran paracetamol.

En la exploración física las sibilancias, generalmente espiratorias, son el dato más característico. No son específicas del asma y, cuando la obstrucción es grave, pueden desaparecer. En ocasiones, puede haber obstrucción nasal, dermatitis o eccema. El uso de los músculos accesorios y el pulso paradójico se encuentran en casos graves.

## 7.7. Diagnóstico

Se debe considerar el diagnóstico de asma en un paciente con síntomas y signos compatibles, tales como sibilancias, disnea, tos y opresión torácica. Para establecer el diagnóstico deberemos utilizar una serie de pruebas complementarias que demuestren la reversibilidad de la obstrucción, la hiperreactividad bronquial o la variabilidad de la función pulmonar. (Figura 7.2).

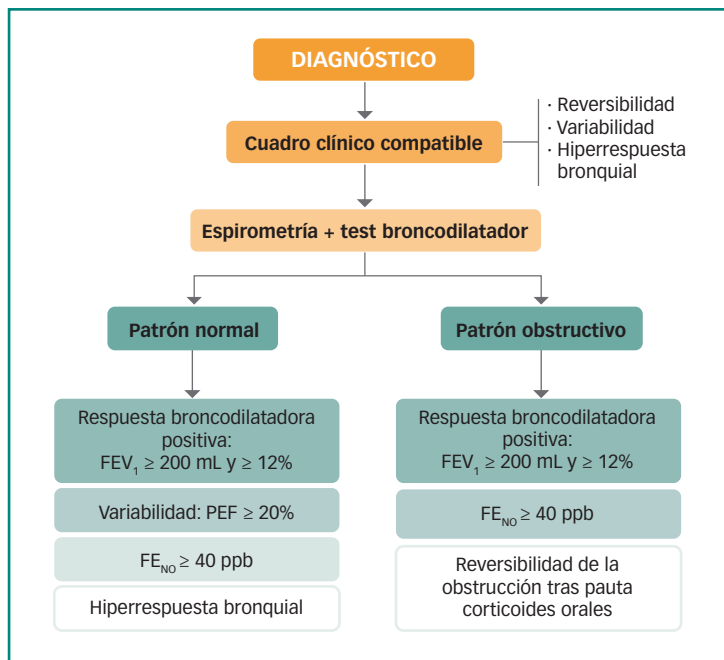


Figura 7.2. Esquema diagnóstico del asma según la guía GEMA.

- **Reversibilidad.** La espirometría es la prueba inicial de elección y sirve para establecer el diagnóstico, valorar la gravedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. La obstrucción se define como un cociente  $FEV_1/FVC$  menor de 0,7. Independientemente del resultado de la espirometría basal se ha de realizar una prueba broncodilatadora, administrando un beta-2-agonista de acción corta y realizando una segunda espirometría **MIR 14-15, 58**. Una prueba broncodilatadora se considera positiva cuando se produce una mejoría del  $FEV_1$  mayor o igual al 12% y 200 mL en valor absoluto sobre su valor basal, o mayor del 10% de  $FEV_1$  o de FVC sobre sus respectivos valores teóricos. Una prueba broncodilatadora positiva es diagnóstica de asma; en cambio, una prueba broncodilatadora negativa no descarta el diagnóstico y tendremos que valorar la variabilidad e hiperrespuesta bronquial **MIR 15-16, 119**.
- **Variabilidad.** Es una fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo. Es muy útil para el diagnóstico y control del asma. Se valoran mediciones seriadas del pico flujo espiratorio (*peak flow*, PEF, FEM) (Figura 7.3).

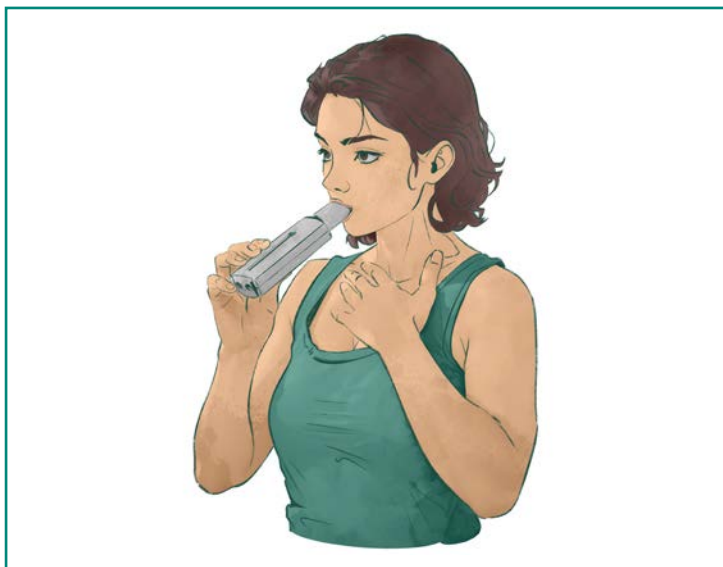


Figura 7.3. Pico de flujo espiratorio (*peak-flow*).

El índice de variabilidad diaria más recomendado es la amplitud del PEF expresada como porcentaje del valor máximo de PEF y promediada 1-2 semanas, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Variabilidad} = \frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$$

Una variabilidad del PEF mayor o igual a un 20% en 3 o más días de una semana, es diagnóstica de asma.

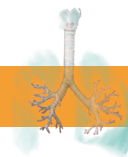
- **Hiperrespuesta bronquial.** Es el estrechamiento excesivo de la vía aérea en respuesta a la exposición a diversos estímulos físicos o químicos que en sujetos sanos provocan una escasa o nula respuesta sobre la luz bronquial. Las pruebas de provocación bronquial inespecífica son útiles en pacientes con sospecha de asma y una espirometría normal. Consisten en exponer al sujeto a concentraciones crecientes de sustancias como la metacolina o histamina. El test es positivo cuando se produce una caída del  $FEV_1$  mayor o igual al 20% respecto al valor basal. Es una prueba muy sensible pero poco específica, ya que puede ser positiva en personas con atopia o sinusitis, e incluso en algunas sanas. Es más útil para descartar asma que para confirmarla.
- **Fracción de óxido nítrico (NO) exhalado (FeNO).** Es una medida indirecta de la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Los pacientes asmáticos tienen valores elevados de  $FE_{NO}$  comparados con los sujetos sanos. Se ha establecido un punto de corte de  $> 40$  ppb en pacientes adultos que no estén tomando corticoides. Tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en pacientes no fumadores y que no toman corticoides. No obstante, valores normales de  $FE_{NO}$  no descartan asma.
- **Prueba de reversibilidad con corticoides sistémicos o inhalados.** En pacientes con patrón obstructivo y prueba broncodilatadora negativa, se puede administrar un ciclo de corticoides sistémicos o inhalados durante 14-21 días (si son inhalados, 2-8 semanas) y repetir la espirometría. Se considera positivo el test si se resuelve la obstrucción ( $FEV_1/FVC$  pasa a ser mayor de 0,7) y es diagnóstico de asma.

## Otras exploraciones

En el diagnóstico del asma se realizan también estas exploraciones:

- **Gasometría arterial.** En el asma crónica estable es típicamente normal. Durante una agudización, suele haber hipocapnia (debido a la hiperventilación) e hipoxemia. Generalmente, hay alcalosis respiratoria. Cuando la crisis es grave, la  $PaCO_2$  aumenta, lo que indica fatiga de los músculos respiratorios, por lo que se produce **acidosis respiratoria** que puede asociar un componente de acidosis láctica (acidosis mixta).
- **Radiografía de tórax.** El hallazgo más frecuente es la radiografía de tórax normal, tanto en la fase estable como en las crisis. Si la crisis es grave, puede observarse hiperinsuflación torácica. Esta prueba sirve para excluir otras enfermedades y descubrir complicaciones de la agudización asmática, como neumotórax, neumomediastino o atelectasia por impactación de tapones mucosos.
- **Test sanguíneos.** La eosinofilia es típica del asma, tanto intrínseca (en la que suele ser más marcada) como extrínseca, aunque su ausencia no excluye la enfermedad. Cifras muy altas sugieren otras enfermedades (Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA] neumonía eosinofílica crónica, etc.). La eosinofilia puede no estar presente si el paciente toma corticoides.
- **Test alérgicos.** En el caso de sospechar asma alérgico, se deben realizar las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (*prick-test*). Sin





embargo, hay una alta prevalencia de test cutáneos positivos en personas sin síntomas alérgicos, por lo que se han de correlacionar los resultados de los test cutáneos con la clínica.

## ■ Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe establecer con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas (EPOC, bronquiolitis, etc.), insuficiencia cardíaca, obstrucción de las vías respiratorias superiores (por tumores o edema laríngeo), disfunción laríngea funcional (cuadro que muestra mala respuesta al tratamiento convencional y gasometría normal en las "crisis"), lesiones endobronquiales, TEP recurrentes, neumonías eosinófilas, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

## 7.8. Tratamiento

### ■ Medidas preventivas

Consisten en identificar y evitar alérgenos específicos, irritantes inespecíficos y fármacos nocivos.

### ■ Fármacos

Existen dos grupos de fármacos empleados en el tratamiento del asma:

- **Fármacos de rescate o aliviadores.** Se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida. Se usan en agudizaciones. Incluyen  $\beta$ -adrenérgicos selectivos de acción corta, corticoides sistémicos, anticolinérgicos inhalados y teofilinas de acción corta (véase el tema 6 EPOC, donde se exponen ampliamente).
- **Fármacos controladores de la enfermedad.** Deben emplearse de forma regular, durante períodos prolongados. Mantienen controlado el asma. Incluyen corticoides inhalados y sistémicos, cromonas, teofilinas de liberación retardada,  $\beta$ -adrenérgicos selectivos de acción prolongada, fármacos biológicos y antagonistas de los leucotrienos.

### Corticoides

Los **corticoides inhalados** son los fármacos antiinflamatorios más eficaces disponibles, por lo que son los medicamentos controladores de elección en todos los escalones de tratamiento del asma (excepto en el asma intermitente, en el se pueden utilizar solo  $\beta$ -agonistas de rescate). Reducen los síntomas, las exacerbaciones y la hiperreactividad bronquial. Los **esteroides** suprimen la inflamación, pero no curan la enfermedad subyacente. Además, tienen cierta capacidad protectora para evitar la pérdida en número y función de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

La vía inhalada ha supuesto un gran avance en el tratamiento del asma estable, ya que permite el control de la enfermedad sin supresión adrenal ni efectos sistémicos en las dosis habituales. Los preparados inhalados son la budesonida (que parece tener menor riesgo de efectos sistémicos), beclometasona, el propionato de fluticasona y el furoato de fluticasona. La vía oral (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, etc.) se utiliza cuando la enfermedad no se controla con las pautas habituales y en las agudizaciones moderadas-graves. La vía intravenosa

(hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, etc.) está indicada en las exacerbaciones graves. No se deben emplear los de acción prolongada, como dexametasona.

Entre los efectos colaterales cabe destacar que los esteroides inhalados en dosis altas pueden producir supresión adrenal y otros efectos sistémicos, por lo que se deben emplear con la mínima dosis que mantenga el control. Los efectos locales de los esteroides inhalados más comunes son la **disfonía** (hasta el 40%, por depósito del fármaco en la laringe), la **tos** y la **irritación de garganta** tras la inhalación con preparados presurizados (parece deberse a los aditivos, ya que son raras con dispositivos de polvo seco) y la **candidiasis orofaríngea** (hasta en un 5% de los casos). Dichos efectos disminuyen si se emplean cámaras espaciadoras o dispositivos en polvo seco, y también cuando se administran solo dos veces al día. El tratamiento prolongado con corticoides inhalados se asocia a un aumento en el riesgo de padecer neumonías.

La gran eficacia de la administración conjunta de los  $\beta$ -adrenérgicos de larga duración y los corticoides inhalados (mayor que altas dosis de corticoides inhalados de forma aislada) ha conllevado la aparición de dispensadores combinados de ambos fármacos, lo que mejora la adhesión al tratamiento y disminuye el coste.

### Teofilinas

Son fármacos broncodilatadores con una modesta acción antiinflamatoria. Se dispone de escasa evidencia acerca de su empleo como controladores de la enfermedad, cuya eficacia modesta, por lo que ya no se incluyen en los escalones terapéuticos.

### $\beta$ 2-adrenérgicos de acción prolongada

Nunca se deben emplear en monoterapia, ya que de esta forma pueden empeorar el control del asma a largo plazo. Como se ha comentado, son muy eficaces asociados a corticoides inhalados, de manera que existen combinaciones fijas de ambos fármacos. Su efecto se mantiene unas 12 o 24 h, pero el formoterol, a diferencia del salmeterol, posee un rápido inicio de acción, lo que permite usarlo también como medicación de rescate. Se utilizan a partir del tercer escalón.

### Anticuerpos monoclonales (omalizumab) y anticuerpos monoclonales con capacidad de bloquear (mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab)

Estos fármacos monoclonales con diferentes dianas terapéuticas son una opción fundamental en el tratamiento de pacientes con asma grave no controlada (véase subapartado Tratamiento asma grave no controlada).

### Antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast)

Además de la acción antiinflamatoria, bloquean la respuesta aguda broncoconstrictora y son útiles en el asma inducida por el esfuerzo. Se administran por vía oral. Están indicados en el asma persistente moderada-grave para reducir dosis de corticoides inhalados, siempre que se mantenga el control



de la enfermedad. En algunos casos, se pueden emplear en el asma persistente leve como alternativa a los corticoides inhalados, aunque con menor eficacia que estos. Algunos pacientes con asma inducida por salicilatos responden muy bien a estos fármacos. Son fármacos muy bien tolerados con pocos efectos secundarios.

## Otros fármacos antiasmáticos

Los anticolinérgicos de acción larga se han estudiado recientemente en el tratamiento del asma estable. Su efecto más importante es la mejoría de la función pulmonar, con poca influencia en los síntomas y en las exacerbaciones. No obstante, se reconoce que pueden ser una alternativa para pacientes que experimentan efectos secundarios significativos con los  $\beta_2$ -adrenérgicos.

## Termoplastia

Procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, un incremento del control de la enfermedad y una disminución de las exacerbaciones.

Si bien se precisa evidencia para identificar el candidato ideal, en la actualidad se considera preferiblemente indicada en pacientes con asma grave no controlada, limitación crónica del flujo aéreo ( $FEV_1 > 50\%$  y  $< 80\%$ ) y sin hipersecreción bronquial.

## Inmunomoduladores

Entre otros, metotrexato y ciclosporina, aportan escaso beneficio terapéutico y graves efectos secundarios, por lo que no se aconsejan en el tratamiento del asma bronquial.

## Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con vacunas de alérgenos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados, y se evite el uso de mezclas complejas. No debe prescribirse a pacientes con asma grave o mal controlada. Desde hace poco tiempo, existe la posibilidad de administrar inmunoterapia por vía sublingual, lo que aumenta su seguridad.

## Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal y antineumocócica no han demostrado eficacia en la prevención de las exacerbaciones de asma. Sin embargo, debido a que es una medida coste-efectiva y al elevado riesgo de complicaciones en pacientes con procesos crónicos, la vacunación antigripal anual debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto en adultos como en niños.

## Tratamiento del asma crónica

El objetivo del tratamiento en pacientes asmáticos es lograr y mantener el control de la enfermedad, prevenir las exacerbaciones, mejorar la obstrucción al flujo aéreo y disminuir la mortalidad. Para ello, debemos utilizar la menor cantidad de medicación posible. En cada visita hemos de establecer el control de la enfermedad (Tabla 7.3), y en función de ello, aumentaremos o disminuirémos el tratamiento.

Para guiar el tratamiento se han creado varios escalones terapéuticos (Tabla 7.4), en los que subiremos o bajaremos para conseguir un control adecuado de la enfermedad. Lo habitual es comenzar el tratamiento en los escalones 2 o 3. Si el asma ha estado adecuadamente controlada durante al menos 3 meses, podremos ir reduciendo de manera paulatina el tratamiento para establecer las necesidades terapéuticas mínimas para alcanzar el control de la enfermedad.

## Escalón 1

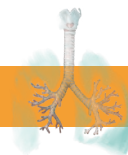
Se pueden emplear a demanda los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta en pacientes con síntomas diurnos ocasionales y sin síntomas nocturnos. Es posible también utilizar a demanda combinaciones de glucocorticoides inhalados con salbutamol o formoterol, siendo esta última la opción preferida. El tratamiento con  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta administrados con una antelación de 10-15 min es de elección para el broncoespasmo inducido por el ejercicio.

*Recordar*

- En fase estable, los  $\beta$ -agonistas de acción corta se emplean a demanda.

|                                             | BIEN CONTROLADA (TODOS LOS SIGUIENTES)                                | PARCIALMENTE CONTROLADA (CUALQUIER MEDIDA EN CUALQUIER SEMANA)            | MAL CONTROLADA                                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Síntomas diurnos                            | Ninguno o $\leq 2$ días al mes                                        | Más de 2 días al mes                                                      | Si 3 o más características de asma parcialmente controlada |
| Limitación de actividades diarias           | Ninguna                                                               | Cualquiera                                                                |                                                            |
| Síntomas nocturnos/despertares              | Ninguno                                                               | Cualquiera                                                                |                                                            |
| Necesidad de medicación de rescate          | Ninguno o $\leq 2$ días al mes                                        | Más de 2 días a la semana                                                 |                                                            |
| Función pulmonar<br>FEV <sub>1</sub><br>PEF | Más del 80% del valor teórico<br>Más del 80% del mejor valor personal | Menos del 80% del valor teórico<br>Menos del 80% del mejor valor personal |                                                            |
| Exacerbaciones                              | Ninguna                                                               | $\geq 1$ al año                                                           |                                                            |

Tabla 7.3. Clasificación del control del asma en personas adultas.



|                              |                | ESCALÓN 1                                                                                                                          | ESCALÓN 2                                                                                                                            | ESCALÓN 3                                                                                           | ESCALÓN 4                                                                               | ESCALÓN 5                                                                                       | ESCALÓN 6                                                                                                                                |
|------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratamiento de mantenimiento | De elección    |                                                                                                                                    | Glucocorticoide inhalado a dosis bajas                                                                                               | Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción larga               | Glucocorticoide inhalado a dosis medias + agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción larga  | Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción larga           | Tratamiento del escalón anterior + biológicos según fenotipo: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab y tezepelumab |
|                              | Otras opciones |                                                                                                                                    | Antileucotrieno                                                                                                                      | Glucocorticoide inhalado a dosis medias<br>Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + antileucotrieno | Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno                               | Si mal control, añadir uno o más:<br>• Tiotropio y/o<br>• Antileucotrieno y/o<br>• Azitromicina | Si persiste mal control considerar:<br>• Termoplastia y/o<br>• Triamcinolona i.m. y/o<br>• y/o Glucocorticoides v.o.                     |
|                              | A demanda      | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol<br>o Glucocorticoide inhalado + salbutamol | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol*<br>o Glucocorticoide inhalado + salbutamol* | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol             | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol         | Agonista $\beta_2$ -adrenérgico acción corta<br>o Glucocorticoide inhalado + formoterol                                                  |
|                              |                | Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades                                                                    |                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                                                                         |                                                                                                 |                                                                                                                                          |
|                              |                | Considerar inmunoterapia con alérgenos                                                                                             |                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                                                                         |                                                                                                 |                                                                                                                                          |

\*Sin tratamiento de mantenimiento.

**Tabla 7.4.** Tratamiento del asma según el nivel de control.

## Escalón 2

El tratamiento de elección es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas y administrado de forma diaria. Suele ser el escalón de elección para pacientes con diagnóstico reciente de asma y que nunca han recibido tratamiento. En pacientes con baja adhesión al tratamiento, a pesar de una intervención educativa, se puede utilizar a demanda una combinación de glucocorticoides inhalados y un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta o formoterol.

Se puede sustituir el tratamiento por antagonistas de los receptores de antileucotrienos, aunque son inferiores en el tratamiento a largo plazo.

## Escalón 3

El tratamiento de elección es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas asociado a un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga, preferiblemente en un mismo dispositivo. Esta combinación disminuye los síntomas, el uso de medicación de rescate, el riesgo de exacerbaciones y mejora la función pulmonar. Otras opciones en este escalón sería el uso de glucocorticoides a dosis medias o a dosis bajas asociadas con antagonistas de los leucotrienos. ► MIR 17-18, 139.

El formoterol es un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga con un inicio de acción rápido. Por este motivo, una combinación de glucocorticoide inhalado y formoterol se puede utilizar tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio (terapia MART). Esta estrategia ha demostrado reducir exacerbaciones y un mejor control del asma.

## Escalón 4

El tratamiento de elección en este grupo es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias asociado con un  $\beta_2$ -adrenérgico

de acción larga. Es posible también el uso de glucocorticoides a dosis medias con un antagonista de los leucotrienos, aunque la adición de un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga es superior en el control de la enfermedad.

## Escalón 5

El tratamiento de elección en este grupo es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis altas asociado con un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga.

En pacientes que no estén bien controlados a pesar de este tratamiento y que persistan con un FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador inferior a 0,7 (obstrucción fija), se recomienda añadir tiotropio al tratamiento. La azitromicina administrada tres días a la semana puede tener un papel en pacientes que persisten con exacerbaciones.

## Escalón 6

En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de dosis altas de glucocorticoides inhalados en combinación con un  $\beta_2$ -agonista de acción prolongada, con o sin otros fármacos de mantenimiento, se debe añadir, si es posible, fármacos biológicos según el fenotipo del paciente (véase *Asma grave no controlada*).

## Asma grave no controlada

Se define como aquella enfermedad asmática no controlada a pesar de una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis altas y un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga, o bien que precisen de corticoides sistémicos para su control. Incluye los escalones 5 y 6.

En estos pacientes, en primer lugar, deberemos identificar y tratar algunas de las comorbilidades más frecuentes asociadas al asma, que pueden estar contribuyendo a un mal control de la enfermedad (Tabla 7.5). Una vez descartadas comorbilidades, deberemos clasificar al paciente en uno de los siguientes fenotipos (Tabla 7.6).

- **Asma alérgica (T2).** Supone un 40-50% de las asmas graves y tiene un mecanismo atópico. El diagnóstico requiere de la demostración de la sensibilización a un alérgeno y del desencadenamiento de la sintomatología en relación con la exposición al alérgeno.
- **Asma eosinofílica (T2).** Supone un 25% de las asmas graves y se caracteriza por una inflamación eosinofílica. Cursa con eosinofilia periférica y en esputo, a pesar de tratamiento con corticoides. Se puede asociar a rinosinusitis crónica y poliposis.
- **Asma no T2.** Cursa sin atopía y sin eosinofilia, ni periférica ni en esputo. Suele ocurrir en pacientes con antecedentes de tabaquismo y se puede acompañar de una obstrucción crónica al flujo aéreo. Hay que tener en cuenta que los marcadores de inflamación T2 se pueden suprimir por el tratamiento esteroideo, por lo que habrá que repetir las determinaciones de eosinófilos en sangre y FeNO hasta en tres ocasiones antes de catalogar un asma como fenotipo no T2.

## Tratamiento del asma grave no controlada

En la Figura 7.4 se recoge el esquema del tratamiento del asma grave no controlada.

### Tratamiento del asma T2

Se aplican los siguientes tratamientos:

- **Tratamiento anti-IgE:**
  - **Omalizumab.** Anticuerpo monoclonal bloqueante de la IgE **MIR 12-13, 51**. Está indicado en el asma grave no controlada con sensibilización a alérgenos perennes en pacientes con  $\geq 6$  años con valores de IgE entre 30-1500 UI/mL. La dosis varía en función del nivel de IgE y el peso. La vía de administración es subcutánea cada 2 o 4 semanas.
- **Tratamiento anti-IL-5/IL-5 receptor  $\alpha$ :**
  - **Mepolizumab.** Anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-5 circulante. Ha demostrado disminuir exacerbaciones en pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ L en sangre en el año previo o con  $\geq 150$  eosinófilos/ $\mu$ L

| COMORBILIDADES                                 | DIAGNÓSTICO                                                 | TRATAMIENTO                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfermedad nasosinusal                         | Rinoscopia/endoscopia nasal<br>Estudio imagen senos (TC/RM) | Glucocorticoides nasales<br>Lavados endonasales antileucotrienos<br>Cirugía endonasal                        |
| Reflujo gastroesofágico                        | pHmetría/manometría<br>Ensayo terapéutico con IBP           | Medidas higiénico-dietéticas<br>Inhibidores de la bomba de protones (IBP)<br>Cirugía reflujo gastroesofágico |
| Obesidad                                       | Índice masa corporal (IMC)                                  | Pérdida de peso/Cirugía bariátrica                                                                           |
| Síndrome apnea hipopnea durante el sueño (AOS) | Polisomnografía                                             | Pérdida de peso<br>CPAP                                                                                      |
| Ansiedad, depresión                            | Evaluación psicológica/psiquiátrica                         | Psicoterapia/tratamiento específico                                                                          |
| Fibromialgia                                   | Valoración reumatológica                                    | Tratamiento específico                                                                                       |
| Disnea funcional                               | Cuestionario Nijmegen                                       | Psicoterapia/educación respiratoria                                                                          |
| Obstrucción laríngea inducible                 | Laringoscopia en las crisis o provocación                   | Rehabilitación logofoniatría<br>Tratamiento del reflujo                                                      |
| Fármacos: IECA, betabloqueantes, AINE          | Historia clínica                                            | Sustitución                                                                                                  |
| Tabaco y otros tóxicos                         | Historia clínica                                            | Deshabitación                                                                                                |

Tabla 7.5. Comorbilidades asociadas al asma.

| FENOTIPOS                  | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS                                                                                          | BIOMARCADORES                                         | TRATAMIENTO                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asma alérgica T2 (40-50%)  | Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno ( <i>prick</i> test y/o IgE específica)                           | IgE específica<br>Eosinófilos y neutrófilos en esputo | Omalizumab (IgE), tezepelumab<br>Si hay eosinofilia:<br>• Mepolizumab, reslizumab (IL-5)<br>• Benralizumab (IL-5 receptor)<br>• Dupilumab (IL-4/IL-13 receptor) |
| Asma eosinofílica T2 (25%) | Rinosinusitis crónica/poliposis nasal<br>Enfermedad respiratoria<br>Corticodependiente o insensible a corticoides | Eosinófilos en sangre o esputo<br>IL-5                | Mepolizumab, reslizumab (IL-5)<br>Benralizumab (IL-5 receptor)<br>Dupilumab (IL-4/IL-13 receptor), tezepelumab<br>Antileucotrieno                               |
| Asma noT2                  | Menor FEV1<br>Atrapamiento aéreo<br>Antecedentes de tabaquismo                                                    | Neutrófilos<br>o paugranulocítica en esputo           | Azitromicina<br>Termoplastia<br>Tezepelumab                                                                                                                     |

Tabla 7.6. Fenotipos de asma grave no controlada.

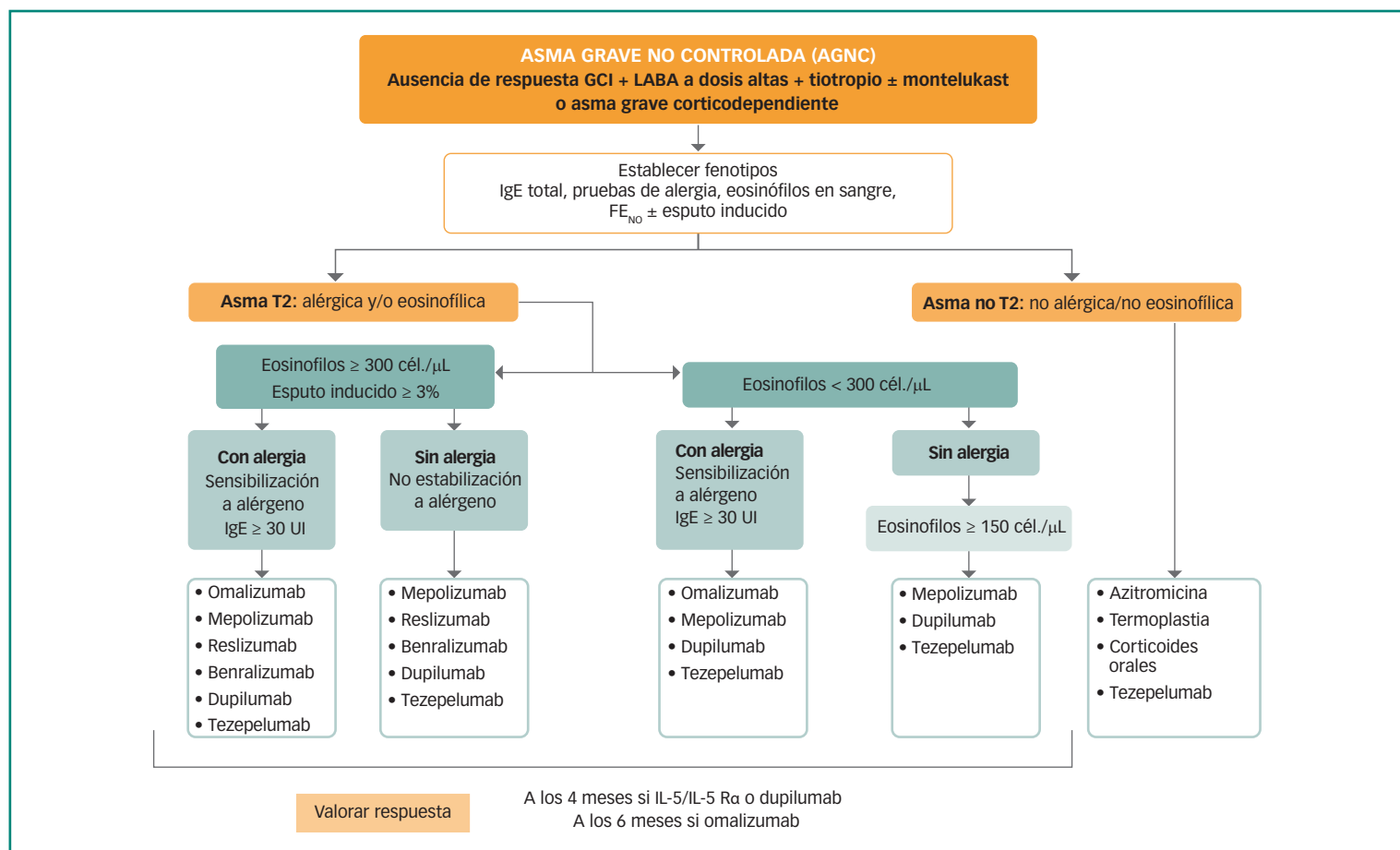
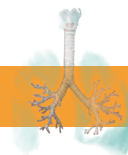


Figura 7.4. Esquema de tratamiento del asma grave no controlada (GEMA 5.2).

en el momento del tratamiento. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica  $\geq 6$  años, a dosis de 100 mg subcutáneo cada 4 semanas (40 mg cada 4 semanas en pacientes de entre 6 y 11 años).

- **Reslizumab.** Anticuerpo monoclonal frente a la IL-5 que ha mostrado una reducción de exacerbaciones y mejoría de síntomas en pacientes con asma grave y con  $\geq 400$  eosinófilos/ $\mu$ L. Está indicado en pacientes  $\geq 18$  años a dosis de 3 mg/kg intravenosos cada 4 semanas.
- **Benralizumab.** Anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL-5, impide su activación e induce la eliminación directa de eosinófilos y basófilos a través de las células NK (efecto antieosinófilo). Ha demostrado reducción de exacerbaciones, mejoría en la función pulmonar y los síntomas en pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ L o con  $\geq 150$  eosinófilos/ $\mu$ L que recibían tratamiento con corticoides. Indicado en pacientes  $\geq 18$  años a dosis de 30 mg subcutáneo cada 4 semanas las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas.
- **Tratamiento anti-IL-4/IL-13:**
  - **Dupilumab.** Anticuerpo monoclonal que se une a IL-4 y produce bloqueo tanto de IL-4 como de IL-13. Ha demostrado reducción de exacerbaciones, mejoría en la función pulmonar y los síntomas. Indicado en pacientes  $\geq 12$  años con recuentos altos de eosinófilos y/o  $FeNO$ .
- **Tratamiento anti anti-TSLP:**
  - **Tezepelumab.** Anticuerpo monoclonal dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), citocina del grupo alarminas, derivada del epitelio celular. Ha demostrado la reducción de exacerbaciones y de la hiperrespuesta bronquial, mejoría de la función pulmonar y del control de la enfermedad y de la calidad de vida, siendo también eficaz cuando el recuento de eosinófilos y el  $FeNO$  es bajo.

## Tratamiento del asma no-T2

Para tratar esta tipología de asma se emplean los siguientes fármacos:

- **Azitromicina.** Administrado a dosis de 500 mg 3 veces por semana tiene un efecto inmunomodulador que reduce las exacerbaciones y mejora la calidad de vida. Se recomienda de forma individualizada en pacientes con asma grave no-T2, en especial si presentan agudizaciones frecuentes.
- **Termoplastia bronquial.** Procedimiento broncoscópico que reduce la capa lisa muscular bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia. Constituye una opción terapéutica a considerar en pacientes con fenotipos no subsidiarios de fármacos monoclonales o en los que estos hayan fracasado.
- **Glucocorticoides sistémicos.** Su uso a la mínima dosis necesaria y durante el menor tiempo posible debe reservarse como último recurso para casos en los que no se alcance el control con otras opciones terapéuticas.
- **Tezepelumab.** Es el único fármaco biológico que demuestra eficacia en el asma no T2.

## Tratamiento de las exacerbaciones

El método más eficaz para valorar las exacerbaciones de una crisis asmática es la realización del PEF. Este parámetro sirve para clasificar la exacerbación según su gravedad (Tabla 7.7).

|                         | LEVE               | MODERADA   | GRAVE     | MUYGRAVE                                   |
|-------------------------|--------------------|------------|-----------|--------------------------------------------|
| Disnea                  | Esfuerzo           | Al hablar  | Reposo    | Respiración agónica<br>Parada respiratoria |
| Consciencia             | Normal             | Agitada    | Agitada   | Disminuida                                 |
| Frecuencia respiratoria | < 20               | 20-25      | > 25      |                                            |
| M. accesorios           | No                 | Sí         | Sí        | Movimiento paradójico                      |
| Sibilancias             | Sí                 | Sí         | Sí        | Silencio auscultatorio<br>► MIR 16-17, 146 |
| Frecuencia cardíaca     | < 100              | 100-120    | > 120     | Bradicardia                                |
| P. paradójico           | No                 | 10-25 mmHg | > 25 mmHg | No                                         |
| PEF                     | > 70%              | 50-70%     | < 50%     |                                            |
| PaO <sub>2</sub>        | Normal o ↓         | ↓          | ↓         | ↓↓                                         |
| PaCO <sub>2</sub>       | ↓ ► MIR 21-22, 207 | ↓          | Normal    | ↑                                          |

PEF: flujo espiratorio máximo (del inglés: *peak expiratory flow*); PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono en sangre.

**Tabla 7.7.** Clasificación de la exacerbación del asma según su gravedad.

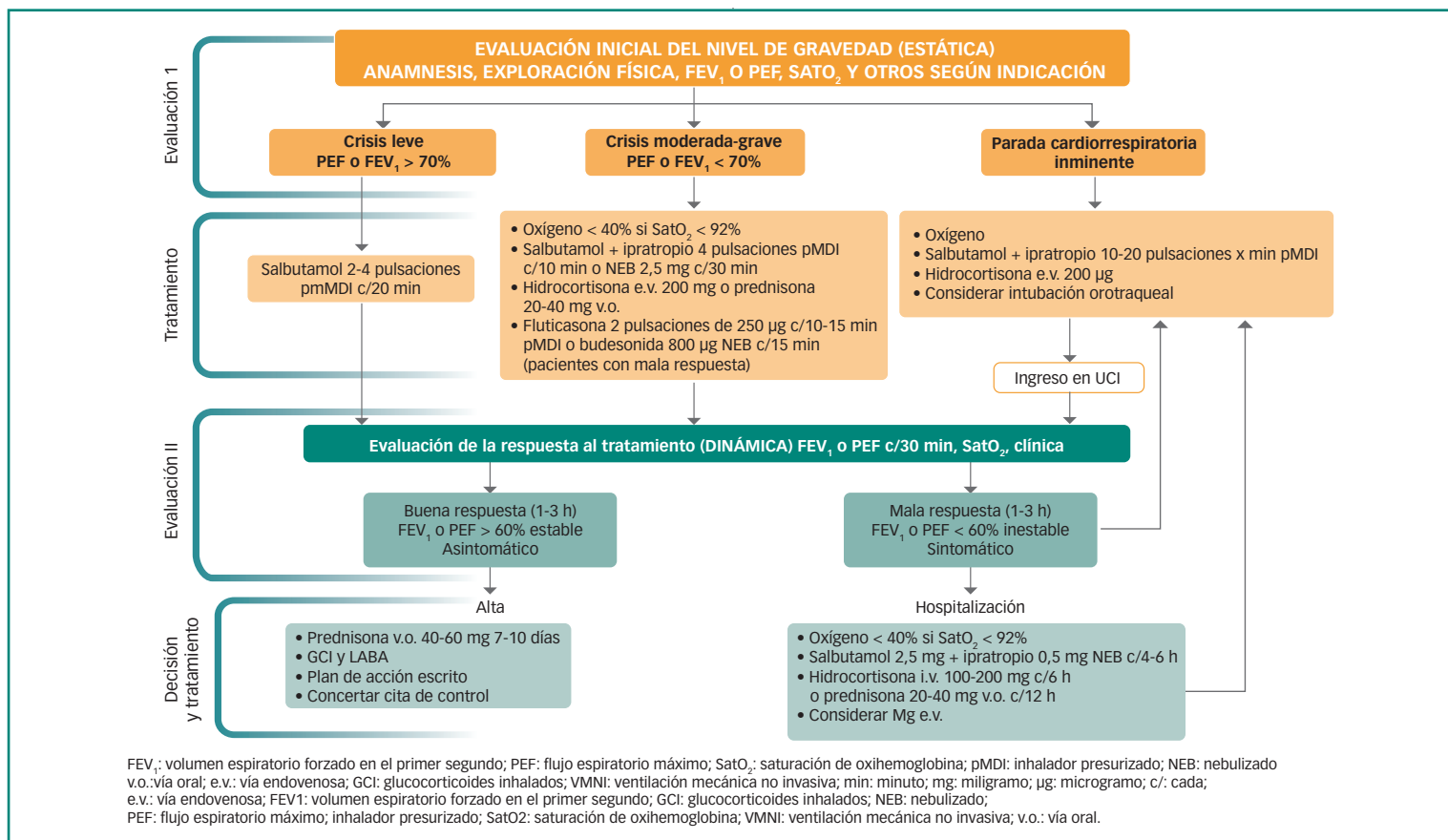
Existen unos **signos** llamados **de extrema gravedad o riesgo vital inminente**:

- **Disminución del nivel de consciencia, bradicardia, respiración paradójica y silencio auscultatorio.**
- El tratamiento de las crisis depende de su nivel de gravedad (**Figura 7.5**).

- **Exacerbación leve.** El tratamiento de elección son los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta por vía inhalada. En caso de mejoría, no es necesario ningún otro tratamiento.

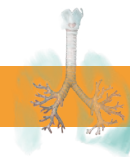
- **Exacerbación moderada-grave.** La primera medida es la administración de **oxígeno** sin demora, mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a un flujo que permita conseguir una saturación superior al 90%. El tratamiento de elección consiste en la administración de  $\beta_2$ -agonistas de acción corta por vía inhalada ► **MIR 23-24, 121**, junto a **corticoides** sistémico. Para los corticoides, la vía oral es tan efectiva como la intravenosa. Con independencia de la vía empleada, el efecto beneficioso de estos últimos no aparece hasta pasadas 4 h de su administración. Los corticoides han demostrado que aceleran la resolución de las crisis y evitan recidivas. Están indicados en todos los casos, excepto en las crisis leves.

El empleo de **bromuro de ipratropio** inhalado junto al  $\beta_2$ -agonista de acción corta, en la fase inicial de las exacerbaciones moderadas o graves, se asocia a un incremento mayor de la función pulmonar y a un descenso de las hospitalizaciones, en comparación con la administración de solo  $\beta_2$ -agonista de acción corta. Los corticoides inhalados a dosis altas proporcionan una broncodilatación significativa y una reducción en los ingresos hospitalarios. Están indicados en las crisis moderadas-graves con mala respuesta al tratamiento inicial. Las **teofilinas** no deben emplearse en la agudización por la menor eficacia comparada con  $\beta_2$ -agonista de acción corta, y su menor seguridad. El sulfato de magnesio intravenoso no está indicado de forma rutinaria, aunque en pacientes seleccionados, con obstrucción grave (FEV<sub>1</sub> 25-30% del teórico) o hipoxemia persistente, una dosis única de 2 g en perfusión reduce la necesidad de hospitalización. Respecto a los antileucotrienos, no hay datos que respalden su uso.



**Figura 7.5.** Manejo de la crisis asmática.





A los 20-30 min, se debe reevaluar el PEF y la clínica. Los pacientes que tras haber recibido un tratamiento correcto permanezcan sintomáticos o requieran aporte de oxígeno para mantener  $\text{SatO}_2 > 92\%$  o muestren una reducción de la función pulmonar ( $\text{FEV}_1$  o PEF menores del 40% de su teórico) deben ser hospitalizados.

El alta es posible cuando el paciente presenta buena respuesta al tratamiento, el PEF se mantiene  $> 60\%$  1-3 h tras el último tratamiento, y hay estabilidad clínica mantenida. Antes del alta debería ofrecerse un plan educativo mínimo que incluya comprobación de la técnica de inhalación y la administración de un plan de acción por escrito; este último debe constar del tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las acciones necesarias en caso de deterioro del asma. Asimismo, se concertará cita con su médico habitual antes de 7 días.

En caso de persistencia de insuficiencia respiratoria refractaria o síntomas o signos de exacerbación grave a pesar del tratamiento, existe la posibilidad de utilizar ventilación mecánica no invasiva o remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

(Tabla 7.8) ▶ MIR 22-23, 128; MIR 18-19, 147; MIR 13-14, 133 .

#### CRITERIOS DE INGRESO EN UCI

Necesidad de ventilación mecánica: deterioro del nivel de consciencia o parada cardiorrespiratoria  
 Insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  y/o  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) a pesar del tratamiento con oxígeno en altas concentraciones

Tabla 7.8. Criterios de ingreso en UCI en las crisis asmáticas.

## 7.9. Asma y embarazo

El 4-7% de las embarazadas padece asma, siendo el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo.

Hasta un 20% de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6% precisa ingreso hospitalario por agudización grave. El mal control del asma está asociado a prematuridad, bajo peso al nacer e incremento de la mortalidad perinatal, y en la madre a un mayor riesgo de preeclampsia. Sin embargo, si el asma está bien controlada, apenas existe un incremento del riesgo de complicaciones maternas o fetales.

Prácticamente todos los fármacos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta, pero las ventajas de tratar el asma durante el embarazo superan a los inconvenientes potenciales del tratamiento.

Los glucocorticoides inhalados previenen la exacerbación del asma; todos los corticoides inhalados son seguros en el embarazo y pertenecen a la misma categoría de riesgo teratógeno, siendo la budesonida el fármaco con el que se dispone de mayor experiencia ▶ MIR 17-18, 139 .

La utilización adecuada de glucocorticoides inhalados, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, montelukast y teofilina no se asocia con un aumento de anomalías fetales.

## Casos clínicos

Durante un aviso nocturno, usted acude al domicilio de una paciente de 47 años, diagnosticada de asma y que realiza habitualmente tratamiento con un corticoide inhalado y un  $\beta_2$  de larga duración. Su familia le explica que ha presentado una crisis de asma que ha tratado con varias dosis de salbutamol administradas a través de una cámara de inhalación sin observar mejoría. Al inspeccionar a la paciente usted observa que realiza un importante trabajo respiratorio con utilización de la musculatura accesoria que usted interpreta como una agudización grave de asma. ¿Cuál de las siguientes asociaciones de hallazgos es más probable que usted pueda observar?

- 1) Roncus-espирación alargada-percusión mate.
- 2) Alargada-percusión timpánica.
- 3) Silencio auscultatorio-espирación alargada-percusión timpánica.
- 4) Silencio auscultatorio-espирación alargada-percusión mate.

RC: 3

Una mujer de 29 años con asma moderada persistente bien controlada con fluticasona/salmeterol cada 12 horas y terbutalina a demanda descubre que está embarazada de 5 semanas. ¿Qué actitud es la más correcta?

- 1) Sustituir fluticasona/salmeterol por budesonida/formoterol.
- 2) Suspendir fluticasona/salmeterol y mantener solo salbutamol a demanda.
- 3) Suspendir fluticasona/salmeterol e intentar mantenimiento solo con montelukast.
- 4) Retirar fluticasona/salmeterol e intentar mantenimiento solo con budesonida a dosis medias.

RC: 4

En un paciente que acude con una crisis asmática, ¿cuál de los siguientes hallazgos es el que indica peor evolución?

- 1) Silencio auscultatorio.
- 2) Taquipnea.
- 3) Espiración prolongada.
- 4) Presencia de sibilancias a la auscultación.

RC: 1

En un paciente con síntomas de asma, la confirmación diagnóstica de la enfermedad se efectuará en primer lugar mediante:

- 1) Unas pruebas cutáneas alérgicas positivas.
- 2) Un incremento del número de eosinófilos en el esputo inducido.
- 3) La elevación de óxido nítrico en el aire espirado (FeNO).
- 4) La presencia de una IgE específica en sangre a un aeroalérgeno.

RC: 3

Mujer de 38 años, no fumadora, diagnosticada previamente de rinitis atópica, que acude por cuadro de 2 meses consistente en tos y sibilancias intermitentes de predominio nocturno, Rx de tórax normal. Espirometría dentro de la normalidad con prueba broncodilatadora negativa. ¿Cuál de las siguientes pruebas solicitaría a continuación?

- 1) Rx de senos paranasales.
- 2) TC torácico.
- 3) Test de metacolina.
- 4) *Prick-test*.

RC: 3

Un paciente asmático de 55 años acude a Urgencias por una agudización. Una hora después de la administración de oxígeno suplementario y dos nebulizaciones de salbutamol el paciente no mejora. A la exploración respira a 42 rpm con tiraje supraclavicular y presenta sibilancias inspiratorias y espiratorias diseminadas. El flujo pico ha bajado de 310 a 220 l/min. Una gasometría extraída con oxígeno al 28% muestra una  $pO_2$  de 54 mmHg y una  $pCO_2$  de 35 mmHg. ¿Cuál de las siguientes actitudes le parece MENOS indicada?

- 1) Aumentar el flujo de oxígeno.
- 2) Administrar 80 mg de metilprednisolona intravenosa.
- 3) Nebulizar bromuro de ipratropio junto con salbutamol cada 20 min.
- 4) Iniciar ventilación mecánica no invasiva.

RC: 4

Acude a revisión a la consulta de alergia una mujer de 53 años con asma bronquial. Refiere repetidas agudizaciones con clínica nocturna, utilización frecuente de medicación de rescate y disnea de esfuerzo al caminar en llano. Tiene una espirometría que muestra un cociente  $FEV_1/FVC$  del 60% y un  $FEV_1$  del 55%. Las pruebas cutáneas son positivas para ácaros y la IgE total de 150 UI/mL. La paciente está siendo tratada con una combinación de salmeterol/budesonida en dosis altas (50/500: 2 inhalaciones dos veces al día), prednisona oral de mantenimiento (10 mg/día) y teofilina. De las siguientes opciones, ¿cuál es la actitud terapéutica más aconsejable?

- 1) Añadir sulfato de magnesio.
- 2) Aumentar la dosis de prednisona a 30 mg/día.
- 3) Añadir omalizumab.
- 4) Cambiar a una combinación con dosis altas de budesonida y formoterol.

RC: 3



# Bronquiectasias. Bronquiolitis

## Orientación MIR

Tema poco importante. De las bronquiectasias se debe conocer bien la fibrosis quística y la aspergilosis broncopulmonar alérgica; esta última se verá en el tema 10 de este manual, Eosinofilia. De las bronquiolitis lo más importante son las causas.

## Preguntas MIR

► MIR 22-23, 7

## Conceptos clave

- Las infecciones pulmonares son la causa más frecuente de bronquiectasias.
- La fibrosis quística es la alteración hereditaria potencialmente letal más frecuente y cursa con concentraciones elevadas de cloro en sudor.
- La discinesia ciliar primaria se asocia a sinusitis, esterilidad masculina (espermatozoides inmóviles) y, en ocasiones, *situs inversus* (síndrome de Kartagener).
- La artritis reumatoide es la conjuntivopatía que con mayor frecuencia se asocia a bronquiolitis.
- La bronquiolitis es una complicación frecuente de los trasplantes de pulmón, corazón-pulmón y médula ósea.

## 8.1. Bronquiectasias

### ■ Concepto

Las bronquiectasias son **dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios proximales de mediano calibre** (mayores de 2 mm de diámetro) debidas a la destrucción de los componentes elástico y muscular de la pared.

La prevalencia es desconocida, pero ha disminuido en los últimos años en los países desarrollados gracias a la eficacia de las campañas de vacunación (sarampión, tos ferina, gripe) y al tratamiento antibiótico precoz de las infecciones respiratorias.

### ■ Anatomía patológica

La inflamación de las paredes bronquiales conduce a la destrucción de los componentes elástico y muscular, que son reemplazados por tejido fibroso. Todo ello lleva a un deterioro del aclaramiento mucociliar, que predispone a colonización e infección bacterianas. Además, la inflamación causa una hipervascularización de la pared bronquial, que conlleva la aparición de anastomosis entre arterias bronquiales y pulmonares.

Según la **morfología** se dividen en:

- **Bronquiectasias cilíndricas o fusiformes.** La dilatación es uniforme hasta que la luz adquiere el calibre normal de forma brusca y transversal, como consecuencia del taponamiento por secreciones de los bronquiolos y bronquios de menor tamaño.
- **Bronquiectasias varicosas.** La dilatación es irregular, como un rosario.
- **Bronquiectasias saculares o quísticas.** La dilatación se acentúa distalmente, terminando en un fondo de saco.

### ■ Patogenia

La teoría más aceptada es la de la inflamación que sigue a la **colonización bacteriana**, conocida como teoría del círculo vicioso. Los microorganismos producen sustancias, como proteasas y otras toxinas, que ocasionan una lesión tisular que altera el aclaramiento mucociliar con la consiguiente retención de secreciones y colonización bacteriana secundaria. Algunos microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, tienen tendencia a colonizar las vías aéreas respiratorias dañadas y evaden los mecanismos de defensa del huésped.

En las **bronquiectasias no infecciosas** la causa de la lesión de la pared bronquial es de naturaleza inmunológica (como en la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren). Las **bronquiectasias localizadas** se deben a compresión extrínseca de la vía aérea por una adenopatía o un tumor, o intrabronquial (cuerpo extraño, tumor, lesiones cicatriciales por infección previa). El concepto de bronquiectasias por tracción se refiere a la dilatación de las vías aéreas por alteraciones del parénquima circundante (p. ej., en la fibrosis pulmonar idiopática o en la fibrosis posradiación).

### ■ Etiología

Las bronquiectasias pueden ser localizadas o difusas. A continuación analizamos qué las causan.

## Bronquiectasias localizadas

- **Infecciones.** Los virus implicados son adenovirus, *Influenzae*, sarampión y rubéola. Entre las bacterias destacan estafilococos, *Klebsiella* y gérmenes anaerobios. La tuberculosis también es una causa frecuente de bronquiectasias, en este caso de predominio en lóbulos superiores.
- **Obstrucción endobronquial.** La causa más común en adultos de obstrucción endobronquial es el carcinoma pulmonar, aunque no da lugar a bronquiectasias al estar limitada la supervivencia del paciente. Los tumores endobronquiales benignos, como los carcinoides, debido a su crecimiento lento, sí se asocian a bronquiectasias. Otras causas de obstrucción son la compresión extrínseca por adenomegalias o la estenosis cicatricial postinflamatoria. En la infancia, la causa más frecuente es la aspiración de cuerpos extraños.
- **Otras causas de bronquiectasias localizadas.** Pulmón hipertransparente unilateral o síndrome de McLeod-Swyer-James (bronquiectasias quísticas congénitas y agenesia o hipoplasia de la arteria pulmonar), secuestro pulmonar, atelectasias posoperatorias...

## Bronquiectasias difusas

Las bronquiectasias difusas tienen distintos orígenes y diversas causas:

- **De origen pulmonar:**
  - Algunas **sustancias tóxicas** producen una respuesta inflamatoria intensa que puede originar bronquiectasias. Tal es el caso de la inhalación de amoníaco, la aspiración de contenido gástrico o la heroína (incluso por vía intravenosa).
  - **Infecciones bacterianas necrosantes** (*S. aureus*, *Klebsiella*, tuberculosis) o víricas, como los adenovirus 7 y 21.
  - La **asociación de asma y bronquiectasias** es conocida y no siempre se encuadra en la aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- **De origen extrapulmonar:**
  - **Aspergilosis broncopulmonar alérgica.** Se debe pensar en ella si aparecen bronquiectasias centrales en un asmático refractario al tratamiento.
  - **Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.** Las más comúnmente asociadas son la inmunodeficiencia variable común, el déficit selectivo de subclases de IgG y la panhipogammaglobulinemia.
  - **Infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).** Intervienen múltiples factores: infecciones bacterianas recurrentes (parece el más importante), defectos funcionales de los linfocitos B, alteraciones de la función ciliar y lesión directa por el virus en la vía aérea.
  - La **fibrosis quística**, la enfermedad hereditaria más frecuente y potencialmente letal en las poblaciones de origen caucásico, en la que las vías aéreas pueden estar colonizadas de forma persistente por *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *E. coli*. La colonización por *Burkholderia cepacia* implica mal pronóstico. Es frecuente la sinupatía y la esterilidad en el varón (por obliteración de los conductos deferentes, principalmente por alteraciones bioquímicas) y cursa con concentraciones elevadas de cloro en sudor.
  - **Discinesia ciliar primaria.** Agrupa una serie de entidades en las que se produce una alteración en la estructura y función de los cilios, por lo que se altera la eliminación bacteriana. Los pacientes suelen tener sinusitis, bronquiectasias e incluso otitis. Los varones suelen ser estériles. La mitad de los pacientes presentan *situs inversus*, denominándose entonces síndrome de Kartagener.
  - El **síndrome de Young** cursa con infecciones sinopulmonares recurrentes, pero sin alteraciones en la estructura ciliar ni en el test del



sudor. Los varones son estériles debido a azoospermia obstructiva con espermatogénesis normal.

- El **déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina** se asocia con bronquiectasias, aunque no está aclarado su origen.
- **Defectos del cartilago** (síndrome de Williams-Campbell y síndrome de Mounier-Kühn o traqueobroncomegalia).
- **Síndrome de uñas amarillas** (uñas amarillas, linfedema, derrame pleural y bronquiectasias).

## ■ Clínica y diagnóstico

La característica clínica por excelencia es la tos productiva crónica o la broncorrea purulenta. Algunos pacientes expectoran más de 150 mL/día (la secreción bronquial normal es < 100 mL/día). La hemoptisis, que suele ser leve por sangrado de la mucosa inflamada, aparece en más del 50% de los pacientes. A veces, es masiva por sangrado de las arterias bronquiales hipertróficas, aunque sea una causa rara de mortalidad.

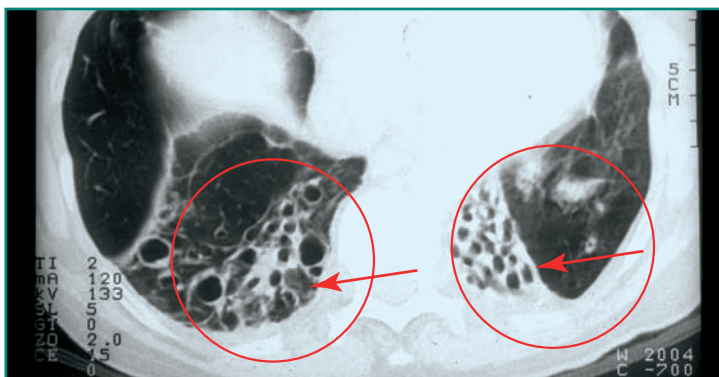
Las complicaciones más frecuentes son **neumonía recurrente, empiema, neumotórax y absceso de pulmón**. Se encuentran a menudo crepitantes inspiratorios y espiratorios en bases y puede haber *roncus* y sibilancias. El paciente puede tener sinusitis crónica y pólipos nasales. Si la afectación es grave, se pueden observar acropaquias.

La radiografía de tórax puede ser normal o a veces hay imágenes en “nido de golondrina”, “raíl de tranvía” o “en anillo de sello”, aunque son poco sensibles y específicas y se observan mejor con la TC de alta resolución (TCAR). Suele haber obstrucción al flujo aéreo. La hiperreactividad bronquial es frecuente.

Para confirmar el diagnóstico, en la actualidad se realiza una TCAR (**Figura 8.1**) ▶ MIR 22-23, 7. Los hallazgos característicos son dilatación de las vías respiratorias (un diámetro de la vía aérea de 1,5 veces el diámetro de la arteria pulmonar adyacente), ausencia de disminución del calibre de la vía aérea (es patológico encontrar una estructura tubular a menos de 1 cm de la pleura), engrosamiento de la pared bronquial y signos de secreciones impactadas (patrón de “árbol en brote”).

La fibrobroncoscopia está indicada si hay hemoptisis y cuando las bronquiectasias están localizadas. También si se requiere hacer estudios microbiológicos en pacientes con complicaciones infecciosas de mala evolución.

Una vez establecido el diagnóstico, es imprescindible hacer el estudio etiológico, especialmente el de las causas tratables.



**Figura 8.1.** TC de alta resolución. Bronquiectasias en ambos lóbulos inferiores pulmonares.

## ■ Tratamiento

El tratamiento se basa en **tres pilares**:

- **Eliminar, si existe, la obstrucción bronquial.**
- **Mejorar la eliminación de las secreciones**, que se consigue con una adecuada hidratación, con fisioterapia respiratoria y drenaje postural mantenidos (las dos últimas son especialmente importantes si hay una producción de esputo mayor de 30 mL/día). El empleo de mucolíticos está sujeto a controversia.
- **Controlar las infecciones** con el uso de antibióticos en las agudizaciones durante 10 a 15 días. Generalmente se usa un tratamiento de amplio espectro (ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima o cefaclor). En la infección por *Pseudomonas* el único tratamiento efectivo vía oral es ciprofloxacino, pero induce una rápida aparición de resistencias.

Además, se hace un tratamiento específico en función de la causa. Por ejemplo, si hay un déficit de inmunoglobulinas, se hace tratamiento sustitutivo, o en la fibrosis quística se administra ADNasa recombinante en aerosol, que mejora la función pulmonar al reducir la viscosidad del esputo. Si existe obstrucción al flujo aéreo, se utilizan broncodilatadores. Si cumple criterios, se indica oxigenoterapia domiciliaria. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica están indicados los corticoides orales y el tratamiento prolongado con itraconazol.

Se establece indicación quirúrgica en el caso de bronquiectasias localizadas en uno o dos lóbulos contiguos cuando el tratamiento médico intensivo durante 1 año no es eficaz, y, en el caso de las difusas, solo en caso de hemoptisis con compromiso vital no controlable mediante embolización. En caso de gran afectación y destrucción pulmonar, puede recurrirse al trasplante.

Sobre el ámbito de la prevención, hay que destacar que en pacientes con bronquiectasias está indicada la vacunación frente a la gripe y al neumococo.

En pacientes con infecciones recurrentes se han propuesto las siguientes **medidas para reducir la frecuencia de infecciones**:

- **Administración recurrente de antibióticos** por vía oral 5-10 días cada mes; se pueden alternar dos antibióticos diferentes para reducir las resistencias.
- **Administración de un macrólido 3 días por semana** de forma continua. Los macrólidos, junto a su efecto antibiótico, poseen propiedades antiinflamatorias, lo que les hace útiles en estos pacientes.
- **Antibióticos en aerosol** de forma continua. Especialmente indicados en casos de colonización crónica por *Pseudomonas*. Los más utilizados por esta vía son colistina y tobramicina.
- **Administración de ciclos de antibioterapia** en los casos más graves o con patógenos de alta resistencia antimicrobiana.

## 8.2. Bronquiolitis

Es una **enfermedad obstructiva pulmonar** en la que predomina la inflamación, sobre todo a nivel de los bronquiolos respiratorios.

- La **bronquiolitis es simple** cuando se produce un infiltrado inflamatorio agudo o crónico en la pared bronquiolar.
- En la **bronquiolitis obliterante** se añade una fibrosis intraluminal, a veces muy importante, que puede producir una obliteración completa



de la luz de la vía aérea. En los estadios tempranos, la fibrosis se manifiesta por tapones de tejido conjuntivo sueltos, que suelen asociarse con la destrucción epitelial. Ocasionalmente, la fibrosis se localiza en la *muscularis mucosae* con epitelio intacto, denominándose **bronquiolitis constrictiva**.

La bronquiolitis obliterante puede ser una entidad aislada o asociarse a la existencia de tejido fibroso en los espacios alveolares adyacentes. En este último caso se denomina **bronquiolitis obliterante con neumonía organizada**. Esta entidad no es una verdadera bronquiolitis, sino una de las neumonías intersticiales idiopáticas, pues se trata de una enfermedad cuyas alteraciones fundamentales asientan en el parénquima (neumonía organizada) y la afectación bronquiolar es secundaria. Por eso, en la actualidad se prefiere el término de neumonía organizada criptogénica (véase el tema 9, Enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas).

## ■ Etiología

Las causas que provocan las bronquiolitis son:

- **Bronquiolitis en relación con humos y gases tóxicos.** La exposición aguda al tabaco o altas concentraciones de NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> y otros gases puede inducir bronquiolitis asociada a obstrucción grave al flujo aéreo. Aparecen tos y disnea minutos u horas tras la exposición. Puede haber edema pulmonar. La histología muestra necrosis del epitelio bronquiolar junto a exudado inflamatorio agudo. Si el paciente sobrevive, desarrolla un estado en que predomina la bronquiolitis obliterante.
- **Bronquiolitis aguda infecciosa.** La infección vírica de los bronquiolos puede producir enfermedad importante, sobre todo en menores de 3 años. Los agentes implicados con más frecuencia son el virus respiratorio sincitial, los adenovirus, los rinovirus y los *Parainfluenzae*, sobre todo el III.

Histológicamente, suele aparecer bronquiolitis aguda, que, por lo general, se resuelve recuperando la histoarquitectura normal de los bronquiolos.

A veces (sobre todo en relación con adenovirus), como secuelas, se producen bronquiolitis obliterante y bronquiectasias localizadas en un lóbulo o en todo un pulmón (enfisema unilateral o lobar). Otras veces, el proceso es más difuso y en la radiografía se observa hiperinsuflación de ambos pulmones.

La clínica suele consistir en síntomas catarrales seguidos de un brusco comienzo de disnea, taquipnea, fiebre y cianosis, con sibilancias y crepitantes diseminados. Generalmente, los síntomas importantes suelen durar unos 3 días, seguidos de una recuperación paulatina.

- **Bronquiolitis asociada con conjuntivopatías.** La bronquiolitis, obliterante o no, puede complicar varias enfermedades de este grupo, sobre todo la artritis reumatoide.
- **Bronquiolitis obliterante postrasplante.** Es una complicación sobre todo del trasplante pulmonar, cardiopulmonar o de médula ósea. Aparece meses o años después de la intervención y se manifiesta como disnea progresiva.
- **Bronquiolitis idiopática.** La bronquiolitis obliterante idiopática suele cursar con disnea progresiva y tos seca asociada a un deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar. Hay una alteración ventilatoria obstructiva desproporcionada al consumo de tabaco del paciente. Habitualmente la DLCO es normal. La radiografía suele ser normal, aunque puede haber datos de hiperinsuflación. El tratamiento se realiza con corticoides sistémicos, con poco éxito.
- **Panbronquiolitis difusa.** Enfermedad de etiopatogenia desconocida. Aparece inflamación crónica difusa de bronquiolos respiratorios con obstrucción secundaria. Es casi exclusiva de Japón, normalmente en pacientes varones, de 30 a 60 años, que presentan disnea de esfuerzo, tos productiva y sinusitis, y en la radiografía hay datos de hiperinsuflación y un patrón nodular diseminado de predominio en bases.

## Casos clínicos

Varón de 81 años, ex fumador de 30 paquetes/año, con antecedente de tuberculosis pulmonar en la juventud, que refiere expectoración purulenta abundante de 4 años de evolución. Se realiza un cultivo de esputo por petición de su MAP que revela crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*. Se realiza una TC de tórax de alta resolución que muestra dilataciones bronquiales en lóbulos superiores. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) EPOC.
- 2) Fibrosis pulmonar idiopática.
- 3) Bronquiectasias.
- 4) Neumonitis por hipersensibilidad crónica.

RC: 3



# Enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas

## Orientación MIR

La patología intersticial es muy amplia pero poco preguntada. Es obligado conocer la fibrosis pulmonar idiopática la linfangioleiomiomatosis, la histiocitosis X y la afectación por nitrofurantoina y amiodarona. Hay que centrarse en las neumonitis por hipersensibilidad, la silicosis, la asbestosis, la neumonía eosinófila crónica y la ABPA. El tema de sarcoiditis, en cambio, es bastante preguntado. Es muy importante saber reconocer los aspectos radiológicos de estas afecciones. Se recomienda revisar los manuales de Nefrología y Reumatología (vasculitis), respectivamente.

## Preguntas MIR

- |                                                   |                                                 |                                                |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ► MIR 23-24, 124                                  | ► MIR 18-19, 152                                | ► MIR 14-15, 63; MIR 14-15, 115                |
| ► MIR 22-23, 207; MIR 22-23, 209                  | ► MIR 17-18, 21; MIR 17-18, 230                 | ► MIR 13-14, 5; MIR 13-14, 6; MIR 13-14, 156   |
| ► MIR 21-22, 135                                  | ► MIR 16-17, 34; MIR 16-17, 151; MIR 16-17, 196 | ► MIR 12-13, 11; MIR 12-13, 12; MIR 12-13, 105 |
| ► MIR 20-21, 145; MIR 20-21, 181                  | ► MIR 15-16, 21; MIR 15-16, 22; MIR 15-16, 143  |                                                |
| ► MIR 19-20, 15; MIR 19-20, 25-RM; MIR 19-20, 117 |                                                 |                                                |

## Conceptos clave

- ◉ Clínicamente, la fibrosis pulmonar idiopática presenta tos y disnea de esfuerzo de más de 6 meses de evolución, crepitantes secos en las bases y, con frecuencia, acropaquias. Funcionalmente cursa con restricción con descenso de la DLCO y caída de la PO2 con el esfuerzo.
- ◉ La histiocitosis X se caracteriza por una proliferación de células de Langerhans. Afecta a varones jóvenes fumadores. Radiológicamente se ven nódulos-quistes, de predominio en vértices, con volúmenes pulmonares aumentados. En las pruebas de función respiratoria se observa patrón obstructivo con descenso de la DLCO.
- ◉ La linfangioleiomiomatosis es exclusiva de mujeres en edad fértil. Cursa con quistes diseminados, patrón intersticial con volúmenes altos, obstrucción con DLCO baja, y son frecuentes el neumotórax y el derrame pleural (quilotórax).
- ◉ Las neumonitis por hipersensibilidad se producen como reacción a la inhalación de polvos orgánicos, por lo que el antecedente de exposición es crucial en la sospecha diagnóstica. En su patogenia están involucradas las reacciones inmunológicas tipo III (antígeno-anticuerpo) y IV (presencia de granulomas) y, en ocasiones, la de tipo I (hipersensibilidad inmediata). El LBA característico muestra linfocitosis con predominio de CD8. El hallazgo de adenopatías calcificadas en "cáscara de huevo" sugiere el diagnóstico de silicosis. Las placas pleurales asociadas a patrón intersticial, de predominio en campos inferiores, son muy sugestivas de asbestosis.
- ◉ La aspergilosis broncopulmonar alérgica se caracteriza por: asma, eosinofilia, infiltrados, bronquiectasias centrales e imágenes "en dedo de guante".
- ◉ Las adenopatías hiliares bilaterales y simétricas asociadas o no a patrón intersticial de predominio en vértices sugiere el diagnóstico. Cursa con hipergammaglobulinemia y elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El LBA muestra linfocitosis con aumento de linfocitos CD4 (cociente CD4/CD8 aumentado). Se diagnostica con la biopsia transbronquial. Se debe tratar con corticoides la afectación torácica en estadio II o superior que se acompañe de clínica o afectación funcional significativa, así como la afectación extratorácica relevante.

## 9.1. Definición y clasificación

El término engloba **más de 100 enfermedades que afectan al intersticio**, un tejido localizado entre la membrana basal del epitelio alveolar y el endotelio capilar, en el que, en condiciones normales, se encuentran células (macrófagos, fibroblastos y miofibroblastos) y componentes de la matriz (colágeno, fibronectina, etc.), y cuya función es dar soporte a toda la estructura pulmonar. Con fines didácticos se puede dividir en **tres partes (Figura 9.1)**:

- **Intersticio peribroncovascular.**
- **Intersticio alveolar.**
- **Intersticio periférico o septal.**

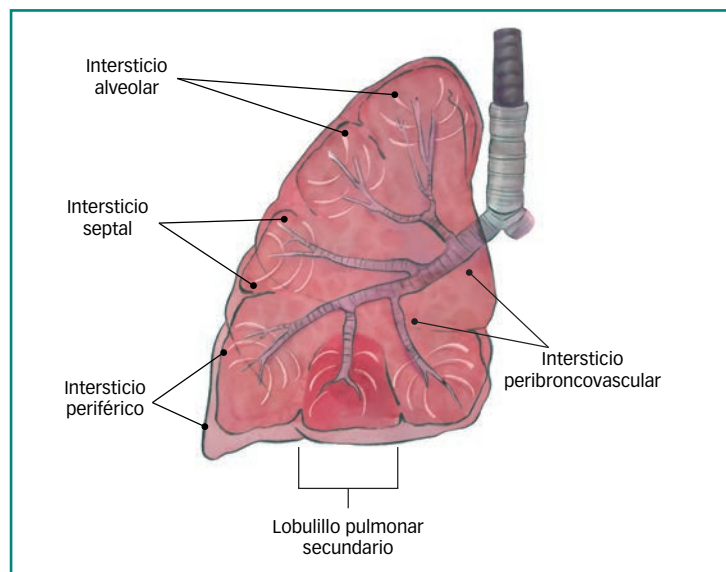


Figura 9.1. Esquema del intersticio pulmonar.

Las enfermedades pulmonares intersticiales tienen características clínicas, radiológicas y funcionales comunes y ciertos caracteres que las diferencian y orientan hacia su etiología.

Ante un paciente con una enfermedad intersticial, lo primero que se debe realizar es una **historia clínica completa y muy detallada**, teniendo en cuenta la edad y el sexo, ya que hay enfermedades que son más características de personas de edad avanzada, como la fibrosis pulmonar idiopática, o que aparecen con más frecuencia en uno de los sexos, como la linfangioleiomiomatosis, que es prácticamente exclusiva de mujeres. Es fundamental conocer las exposiciones, tanto laborales como en el domicilio, puesto que hay enfermedades producidas por la inhalación de polvos orgánicos e inorgánicos.

Después, deberemos indagar en la historia de **tabaquismo**, ya que se asocia a algunas enfermedades, y en antecedentes personales respiratorios, como asma o neumotórax, y no respiratorios, haciendo hincapié en síntomas o signos sugestivos de conectivopatía, que es una de las causas más frecuentes de enfermedades intersticiales. Por último, habremos de revisar la **medicación** que toma el paciente y si ha recibido tratamientos como radioterapia o quimioterapia.

Entre las pruebas complementarias, es necesaria una **analítica completa** a los pacientes con una enfermedad intersticial, incluyendo siempre una determinación de autoanticuerpos, incluso aunque el paciente no tenga una conectivopatía conocida, ya que a veces la enfermedad intersticial puede ser la primera manifestación de una enfermedad del tejido conectivo.

Son fundamentales las **pruebas de imagen**, de las cuales la más común es la tomografía computarizada (TC) torácica que nos va a permitir valorar las alteraciones del parénquima pulmonar y definir los distintos patrones radiológicos.

El **lavado broncoalveolar (LBA)** puede orientar, pero rara vez es diagnóstico. Sí lo es en la linfangitis carcinomatosa, el carcinoma de células alveolares, el linfoma, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la histiocitosis de células de Langerhans, la proteinosis alveolar y las neumonías eosinofílicas.

La composición celular normal del líquido del LBA es de 80% de macrófagos, 10% de linfocitos, 1-5% de células plasmáticas, 1-3% de neutrófilos y 1% de eosinófilos. La relación entre linfocitos CD4/CD8 es de 1,5. En algunas enfermedades aumenta el número de linfocitos (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, beriliosis, fármacos, etc.) y en otras, el de neutrófilos (fibrosis pulmonar idiopática).

Con relativa frecuencia no se puede alcanzar un diagnóstico concreto a pesar de todo este estudio, por lo que es necesario obtener **muestras del parénquima pulmonar** para su estudio histológico. Estas muestras pueden conseguirse mediante técnicas endoscópicas como la biopsia transbronquial convencional o la criobiopsia, o bien biopsia quirúrgica mediante videotoroscopia o toracotomía, lo que nos permitirá obtener muestras de mayor tamaño.

## Clasificación

Podemos manejar diferentes criterios para clasificar las **enfermedades pulmonares intersticiales (EPI)**. Una de las clasificaciones más utilizadas se muestra en la **Figura 9.2**.

En primer lugar, distinguimos las **neumonías intersticiales idiopáticas (NII)**, un conjunto de enfermedades de etiología desconocida y con características radiológicas e histológicas particulares. Las EPI secundarias a procesos bien definidos incluyen las secundarias a conectivopatías, inhalación de polvos orgánicos e inorgánicos o a fármacos, radioterapia o quimioterapia. En último lugar, están las EPI primarias o asociadas a procesos no bien definidos como la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans o la linfangioleiomiomatosis.

En cuanto a su etiopatogenia, a grandes rasgos podemos distinguir dos grupos: las enfermedades **fibróticas** y las **inflamatorias (Tabla 9.1)**.

|               | FIBRÓTICAS                                                                                                                              | INFLAMATORIAS                                                                                                                  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiopatogenia | Activación directa y aberrante de los procesos de reparación tisular con producción excesiva de matriz extracelular y fibrosis pulmonar | Proceso inflamatorio que de forma mantenida acaba activando los procesos de reparación tisular y produciendo fibrosis pulmonar |
| Enfermedades  | Fibrosis pulmonar idiopática<br>Neumonía intersticial no específica fibrótica<br>Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica             | Sarcoidosis<br>Neumonía intersticial no específica celular<br>Neumonitis por hipersensibilidad inflamatoria                    |
| Tratamientos  | Antifibróticos                                                                                                                          | Corticoides<br>Inmunosupresores<br>Antifibróticos                                                                              |

Tabla 9.1. EPI fibróticas e inflamatorias.

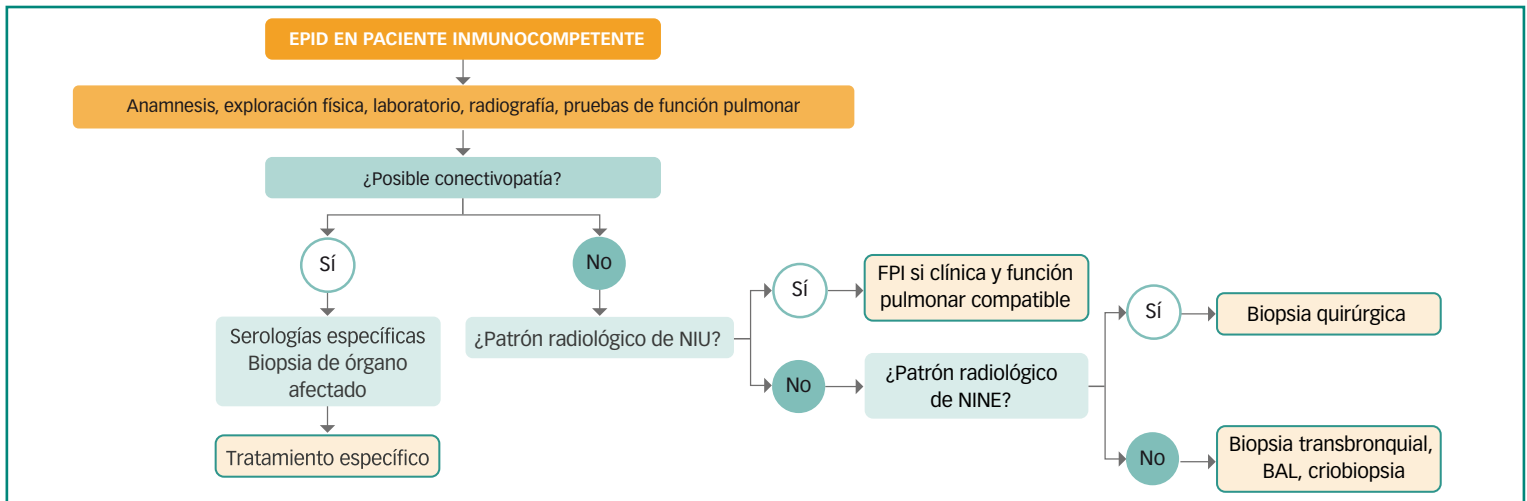


Figura 9.2. Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI).

Otra característica útil para diferenciar estas enfermedades es la presencia de **granulomas** en el estudio histológico del parénquima pulmonar. Las enfermedades granulomatosas de etiología conocida son las secundarias a la inhalación de polvos orgánicos o inorgánicos, como la neumonitis por hipersensibilidad o la silicosis, mientras que las de causa desconocida son procesos como la sarcoidosis o la histiocitosis de células de Langerhans.

## 9.2. Neumonías intersticiales idiopáticas

### ■ Fibrosis pulmonar idiopática

Es una **enfermedad pulmonar crónica**, progresiva y fibrosante, de etiología desconocida, cuya base histológica es el patrón de neumonía intersticial usual. Es la EPI más frecuente de todas. Su incidencia es muy variable; en nuestro país se estima que es de 1,6 casos/100.000 habitantes.

### Inmunopatogenia

De forma natural, el pulmón está expuesto a la acción de numerosos **agentes tanto externos** (humo del tabaco, infecciones víricas, microaspiraciones digestivas) **como internos** (vía hematógena). Las lesiones que estos agentes puedan provocar desencadenan respuestas que implican a distintas células (fibroblastos), quimiocinas, factores de crecimiento y factores de coagulación que persiguen la cicatrización y la recuperación funcional del parénquima pulmonar lesionado.

La principal teoría en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) sostiene que, como consecuencia de un **daño alveolar**, las células epiteliales producen TGF- $\beta$ , que estimula la creación y migración de fibroblastos. Estos fibroblastos se transformarán en miofibroblastos, que originarán una cantidad excesiva de matriz extracelular.

Se han descrito varios factores, tanto endógenos como exógenos, que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Entre los **factores endógenos**, las alteraciones genéticas en los genes encargados de mantener la longitud de los telómeros (TERT, TERC, PARN, etc.), el surfactante (SFPT-C, SPFT-A2) y algunas mucinas (MUC-5B) son los que más frecuentemente se

han asociado a la etiopatogenia de la enfermedad. En cuanto a **factores exógenos**, la inhalación de diferentes partículas se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad, siendo una de las más importantes el humo del tabaco.

### Anatomía patológica

Se corresponde con el patrón histológico de **neumonía intersticial usual** (NIU). El hallazgo inicial es el foco fibroblástico, que se suele observar en la periferia de las lesiones fibróticas. El principal criterio diagnóstico desde el punto de vista histológico es el **aspecto parcheado**, en el que se alternan zonas de marcada fibrosis con otras de parénquima normal. La inflamación, si existe, es escasa.

Son frecuentes y muy características las **lesiones en panal de abeja**, compuestas por quistes en el espacio aéreo distal con marcada fibrosis y distorsión de la arquitectura pulmonar. ► MIR 16-17, 34.

### Clínica

Aparece, generalmente, **por encima de los 50 años**. El desarrollo de la enfermedad en pacientes jóvenes o en los que hay antecedentes familiares de fibrosis pulmonar debe hacernos sospechar que pueda haber una mutación genética asociada. La clínica típica es disnea de esfuerzo y tos no productiva de inicio insidioso. Una historia clínica detallada es vital para descartar posibles etiologías conocidas que puedan cursar con una clínica, radiología e histología similar como puede ser la artritis reumatoide o la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica.

La mayoría de los pacientes presentan, en la auscultación pulmonar, crepitantes finos al final de la inspiración (teleinspiratorios) en las bases de tipo "Velcro®". Las acropaquias son un signo tardío y frecuente que aparece entre el 40-75% de los pacientes. La osteoartropatía hipertrófica y el neumotórax son raros. En estadios avanzados, puede haber *cor pulmonale*.

### Recuerda

- La fibrosis pulmonar cursa con un cuadro subagudo con crepitantes en bases y, con frecuencia, acropaquias.



## Diagnóstico

Para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas se emplean las siguientes técnicas:

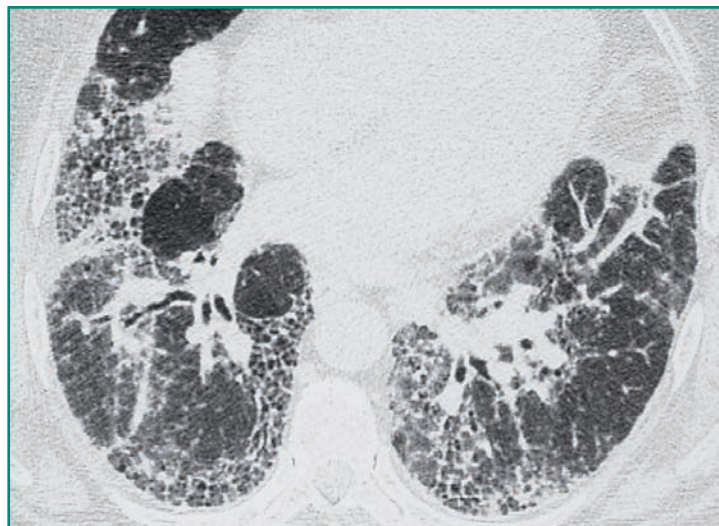
- **Estudios de imagen.** La radiografía de tórax muestra como patrón más común el reticular (densidades lineales o curvilíneas) o reticulonodular (densidades nodulares superpuestas al anterior), que aparecen como infiltrados difusos con preferencia en campos inferiores (**Figura 9.3**). Con la progresión, aparece el llamado “pulmón en panal”, que representa el estadio terminal de la enfermedad y consiste en múltiples espacios quísticos o densidades anulares de 5 a 10 mm de diámetro.



**Figura 9.3.** Fibrosis pulmonar idiopática (Rx de tórax) PA.

En la actualidad, la TCAR (**Figura 9.4**) es fundamental para el diagnóstico. El patrón radiológico típico de la enfermedad es el patrón de neumonía intersticial usual (NIU). Las descripciones de los patrones radiológicos de la FPI se muestran en la **Tabla 9.2**.

El hallazgo de un patrón radiológico de NIU o probable NIU, junto con un cuadro clínico típico, después de descartar otras causas mediante la historia, la exploración física y los estudios analíticos, es diagnóstico de FPI sin necesidad de hacer otros estudios invasivos como el LBA o la biopsia pulmonar. Los patrones radiológicos indeterminados para NIU y diagnóstico alternativo requieren de la realización de una biopsia pulmonar.



**Figura 9.4.** Fibrosis pulmonar idiopática (TC torácica).

### Recomenda

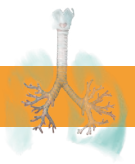
- Áreas de panal de predominio en bases sugieren el diagnóstico. Puede haber zonas con aspecto de vidrio deslustrado, pero si son las lesiones predominantes hay que pensar en otra entidad.

- **Función pulmonar.** Se encuentra disminución de CPT, CV, VR y CFR. También pueden reducirse CVF y FEV<sub>1</sub>, pero la relación FEV<sub>1</sub>/CVF se mantiene superior a 0,7. Existe, por tanto, una alteración ventilatoria restrictiva parenquimatosa. La disminución de la DLCO es muy frecuente y, por lo general, precede a la disminución de los volúmenes. Hay hipoxemia, que típicamente empeora con el esfuerzo. Inicialmente, los volúmenes pueden ser normales, sobre todo si hay EPOC asociada.
- **Broncoscopia.** La biopsia transbronquial rara vez proporciona el diagnóstico dado el pequeño tamaño de las muestras, por lo que cada vez se utiliza más la criobiopsia. En caso de no obtener diagnóstico estaría indicada una biopsia quirúrgica mediante videotoracoscopia, ya que consigue un mayor tamaño de la muestra, lo que es importante dada la naturaleza heterogénea de la afectación. En el LBA de pacientes con FPI se aprecia un aumento de polimorfonucleares ( $\geq 20\%$ ) y de eosinófilos (hasta un 4%). Los linfocitos no suelen aumentar.

| PATRONES                                                  | DISTRIBUCIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | CARACTERÍSTICAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patrón NIU</b><br><b>MIR 21-22, 135; MIR 15-16, 22</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subpleural y basal</li> <li>• Heterogéneo (áreas afectas y normales intercaladas)</li> <li>• Puede haber vidrio deslustrado leve</li> </ul>                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticulación subpleural</li> <li>• Bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción</li> <li>• Panalización</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Patrón probable NIU</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subpleural y basal</li> <li>• Heterogéneo (áreas afectas y normales intercaladas)</li> <li>• Puede haber vidrio deslustrado leve</li> </ul>                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticulación subpleural</li> <li>• Bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Patrón indeterminado para NIU</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribución difusa sin predominio subpleural</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hallazgos en el TC que no sugieren una etiología específica</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Diagnóstico alternativo</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación peribroncovascular con respeto subpleural (considerar NINE)</li> <li>• Afectación perilinfática (considerar sarcoidosis)</li> <li>• Afectación campos superiores y medios (considerar neumonitis por hipersensibilidad fibrótica, sarcoidosis, etc.)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros hallazgos en el TC que sugieran otra etiología: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quistes (linfangioleiomiomatosis, histiocitosis células Langerhans, etc.)</li> <li>- Atrapamiento aéreo (neumonitis por hipersensibilidad)</li> <li>- Consolidaciones (neumonía organizada criptogénica)</li> <li>- Placas pleurales (asbestosis)</li> <li>- Predominio vidrio deslustrado (neumonitis hipersensibilidad inflamatoria, toxicidad por fármacos, etc.)</li> </ul> </li> </ul> |

**Tabla 9.2.** Patrones radiológicos de FPI.





En general, el diagnóstico de certeza requiere biopsia pero, como ya hemos mencionado, si el cuadro clínico, la afectación funcional y el patrón radiológico son típicos no es necesario el estudio histológico.

## Tratamiento

La evolución de la **enfermedad** es **muy variable**, con casos de progresión rápida y otros que muestran estabilidad por largos períodos de tiempo. Puede haber exacerbaciones agudas de la enfermedad, por lo que se aconseja una evaluación periódica de estos pacientes cada 3 meses, con valoración clínica, radiológica y funcional.

Existen dos **fármacos** que han demostrado utilidad en la fibrosis pulmonar idiopática al atenuar el deterioro funcional y reducir significativamente la mortalidad ► **MIR 23-24, 124**.

- La **pirfenidona** fue el primero de los dos fármacos antifibróticos desarrollados y está especialmente indicado en casos leves-moderados definidos por una CVF > 50% y DLCO > 30%. Es un fármaco hepatotóxico y entre sus efectos secundarios más frecuentes destaca la fotosensibilidad y las alteraciones gastrointestinales.
- El **nintedanib** es un inhibidor de tirosina-kinasas del factor de crecimiento de fibroblastos, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento endotelial vascular; permite reducir el deterioro funcional en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática leve-moderada. Es un fármaco hepatotóxico y su principal efecto secundario son las alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarrea.

El **trasplante** estaría indicado en casos avanzados si se cumple alguno de los siguientes criterios: descenso de la DLCO en un 10% en un período de 6 meses, descenso de la CVF en un 10% en un período de 6 meses, descenso de la CVF en un 5% en un período de 6 meses junto con empeoramiento radiológico, saturación de O<sub>2</sub> < 88% en el test de marcha de 6 minutos, desarrollo de hipertensión pulmonar o ingreso hospitalario por empeoramiento respiratorio, neumotórax o agudización.

## ■ Fibrosis pulmonar progresiva

La fibrosis pulmonar progresiva es un término recientemente introducido para referirse a **cualquiera de las enfermedades intersticiales, distinta de la fibrosis pulmonar idiopática**, con signos radiológicos de fibrosis y que presente un empeoramiento clínico, radiológico o funcional en el último año (**Tabla 9.3**). Por tanto, no es una entidad nosológica concreta, sino una situación de empeoramiento progresivo que puede aparecer en la evolución de cualquiera de las enfermedades intersticiales (a excepción de la fibrosis pulmonar idiopática que se escapa de esta definición).

Un ensayo clínico reciente ha demostrado la utilidad de nintedanib para evitar la caída de la función pulmonar en enfermedades intersticiales que cumplan los criterios de fibrosis pulmonar progresiva.

- |                                                      |
|------------------------------------------------------|
| 1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios       |
| 2. Empeoramiento funcional                           |
| a. Caída de la FVC mayor o igual a un 5% en un año   |
| b. Caída de la DLCO mayor o igual a un 10% en un año |
| 3. Empeoramiento radiológico                         |
| a. Incremento de las bronquiectasias de tracción     |
| b. Mayor extensión de la reticulación                |
| c. Aparición o empeoramiento de la panalización      |

**Tabla 9.3.** Criterios de fibrosis pulmonar progresiva.

## ■ Neumonía intersticial no específica

Engloba un conjunto de **enfermedades intersticiales difusas** cuyo patrón histológico se puede distinguir de otras enfermedades y cuya característica histológica dominante es la afectación homogénea, lo que la diferencia de la neumonía intersticial usual. Se considera una entidad bien definida, que puede ser idiopática o bien asociada a enfermedades del colágeno, fármacos, VIH u otras enfermedades como la neumonitis por hipersensibilidad. Es la enfermedad intersticial que con mayor frecuencia se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo ► **MIR 16-17, 151**.

La clínica consiste en disnea de esfuerzo y tos seca de inicio subagudo y en pacientes, en general, más jóvenes que los que padecen fibrosis pulmonar idiopática. La mitad de los pacientes tienen síntomas generales (fiebre, astenia o pérdida de peso). Los crepitantes son frecuentes y presentan acropaquias en el 30% de los casos. La radiografía muestra infiltrados intersticiales o alveolointersticiales, de predominio en bases. La TC muestra opacidades en vidrio deslustrado e imágenes reticulares y es poco frecuente el panal. El diagnóstico se realiza por biopsia quirúrgica.

Desde un punto de vista histológico, se distinguen dos formas: la **celular**, en la que predomina la inflamación, y la **fibrótica**, en la que predomina la fibrosis. El pronóstico es mejor que el de la neumonía intersticial usual y depende del tipo (es mejor en la forma celular que en la fibrótica). En cuanto al tratamiento, se han usado corticoides, sobre todo en la forma celular.

## ■ Neumonía intersticial descamativa

**Entidad poco frecuente** que afecta, casi exclusivamente, a fumadores. Histológicamente se caracteriza por el acúmulo intraalveolar de macrófagos, uniforme y difuso (contrasta con la naturaleza parcheada de la NIU) con mínima fibrosis.

La clínica es de inicio subagudo y consiste en tos seca y disnea de esfuerzo, que puede en algunos casos evolucionar a insuficiencia respiratoria grave. El 50% de los casos presenta acropaquias. Es rara su asociación con otras enfermedades. La radiografía de tórax y la TC muestran imágenes en vidrio deslustrado, en ocasiones reticulares.

El tratamiento consiste en el abandono del tabaco; se han empleado los corticoides, aunque no hay evidencia de su eficacia. El pronóstico en general es bueno, con una supervivencia a largo plazo del 70%.

## ■ Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa

La bronquiolitis respiratoria es una **enfermedad provocada por el tabaco**, caracterizada por el acúmulo de macrófagos hiperpigmentados en los bronquiolos. Si estas alteraciones se extienden al parénquima peribronquiolar adyacente y ocasionan enfermedad intersticial (detectable radio-

lógicamente), entonces se habla de bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial difusa. Afecta a fumadores de más de 30 paquetes/año y muchos autores piensan que es la fase inicial de la neumonía intersticial descamativa.

La clínica consiste en tos y disnea de esfuerzo leve, de inicio subagudo. La radiografía de tórax y la TC muestran engrosamiento de las paredes bronquiales e imágenes en vidrio deslustrado. El tratamiento consiste en el abandono del tabaco y el pronóstico es bueno.

## ■ Neumonía intersticial aguda

Es una entidad caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar, lesión anatomopatológica característica del **síndrome de distrés respiratorio agudo**. El término de neumonía intersticial aguda debe reservarse para los casos de distrés respiratorio idiopático.

La clínica se caracteriza por la aparición de disnea de comienzo agudo o subagudo, en ocasiones precedida de síntomas similares a los de una viriasis. En pocos días, el cuadro evoluciona a insuficiencia respiratoria grave (distrés). La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo, hallazgos confirmados por la TC. El pronóstico es malo, con una mortalidad del 50% a los 2 meses. En los pacientes que sobreviven, la evolución puede ir desde la resolución completa hasta la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, generalmente del tipo neumonía intersticial no específica. No se ha documentado que el tratamiento con corticoides sea de utilidad.

## ■ Neumonía organizada criptogenética

Anteriormente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), se prefiere el término de **neumonía organizada criptogenética (NOC)** por ajustarse mejor a la histología, que consiste en la presencia en alvéolos, conductos alveolares y bronquiólos respiratorios de un tejido fibroblástico con grados variables de inflamación (neumonía organizada), que no altera la arquitectura pulmonar normal (lo que sí ocurre en la NIU).

Es una forma inespecífica de reaccionar el pulmón frente a numerosos estímulos y es posible encontrar estas lesiones en neumonías, reacción a fármacos **MIR 15-16, 21**, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinófila crónica, absceso de pulmón o vasculitis. Solo cuando estos procesos se han excluido, es posible hablar de NOC.

El inicio de la enfermedad es subagudo, con tos, disnea, fiebre, astenia y pérdida de peso. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares unilaterales o bilaterales, a veces cambiantes y, en otros casos, las imágenes son intersticiales. La TC orienta el diagnóstico (zonas de consolidación subpleurales o peribronquiales). La función pulmonar muestra un patrón restrictivo con disminución de la DLCO (diferencia con las bronquiolitis, que dan patrón obstructivo).

El diagnóstico se establece en presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible y demostración de neumonía organizada en una biopsia pulmonar (transbronquial convencional, criobiopsia o quirúrgica). El tratamiento de elección son los corticoides, con buena respuesta en dos tercios de los casos.

## ■ Neumonía intersticial linfocítica

Enfermedad rara caracterizada por **infiltrados linfocitarios intersticiales en el parénquima pulmonar**. Se consideró un trastorno linfoproliferativo, pero su transformación a linfoma es excepcional. Se asocia con frecuencia a enfermedades inmunitarias: síndrome de Sjögren, miastenia gravis, anemia perniciosa, tiroiditis de Hashimoto, colangitis biliar primaria, etc. También se da en pacientes con VIH, sobre todo infantiles. La clínica es inespecífica, cursa con aparición insidiosa de disnea de esfuerzo, tos seca, fiebre y pérdida de peso. En el TC torácico es característica la presencia de quistes pulmonares. El LBA presenta linfocitosis.

En la **Tabla 9.4** aparece un resumen de las alteraciones más relevantes del LBA en las enfermedades intersticiales.

| LBA                                                                                                                                                                                | ENFERMEDAD INTERSTICIAL |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Aumento CD4                                                                                                                                                                        | Sarcoidosis             |
| Aumento CD8                                                                                                                                                                        | NH y NOC                |
| Aumento polimorfonucleares                                                                                                                                                         | BO, NH aguda y FPI      |
| Aumento eosinófilos                                                                                                                                                                | NEC                     |
| Células de Langerhans                                                                                                                                                              | Histiocitosis X         |
| BO: bronquiolitis obliterante; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NEC: neumonía eosinófila crónica; NH: neumonitis por hipersensibilidad; NOC: neumonía organizada criptogenética. |                         |

**Tabla 9.4.** Relación entre LBA y enfermedad intersticial.

## ■ Fibroelastosis pleuropulmonar idiopática

Trastorno infrecuente que consiste en fibrosis que afecta a la pleura y al parénquima subyacente, fundamentalmente de lóbulos superiores. Existen casos idiopáticos y otros secundarios a otros procesos como el trasplante pulmonar o de progenitores hematopoyéticos. Se presenta en adultos de ambos sexos con una edad media de 57 años. La mitad tiene antecedentes de infecciones de repetición y es frecuente el neumotórax. El 60% experimentan progresión y el 40% fallece por este proceso.

## ■ Enfermedad intersticial inclasificable

Los cuadros considerados inclasificables suelen mostrar solapamiento entre distintos patrones histológicos. Rara vez son idiopáticos, se suelen asociar a conjuntivopatías o a fármacos y se deben manejar por un equipo multidisciplinar en función del que se considere el diagnóstico más probable.

## ■ Neumonía organizada fibrinoide aguda

Entidad descrita por primera vez en 2002 en pacientes con rechazo crónico de trasplante pulmonar, como un nuevo patrón de lesión pulmonar.



Con posterioridad, solo se han descrito unos 30 casos en la literatura. Histológicamente se caracteriza por la presencia de fibrina intraalveolar, sin infiltrado intersticial ni fibrosis. La ausencia de membranas de hialina, eosinófilos y granulomas permite diferenciarlo de otras neumopatías intersticiales.

Esta entidad se ha relacionado con enfermedades hematológicas malignas, conectivopatías, infecciones como la gripe, *Acinetobacter baumannii* y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Clínicamente se presenta como tos seca y disnea de días/semanas de evolución. Parece tener una presentación estacional, con una mayor incidencia entre junio-octubre y la primavera; es poco frecuente en verano, lo que sugiere una probable etiología infecciosa viral. Hay una forma aguda fulminante y otra subaguda, similar a una neumonía organizada criptogénica. En las pruebas de función respiratoria se observa un patrón restrictivo. Radiológicamente se presenta como un patrón en vidrio deslustrado difuso, con engrosamiento septal. Se ha ensayado tratamiento con corticoides.

### 9.3. Enfermedad intersticial asociada a las enfermedades sistémicas autoinmunes

La mayoría de las enfermedades del tejido conectivo pueden producir manifestaciones a nivel respiratorio, incluida la enfermedad intersticial. Como norma general, el tratamiento es el de la propia conectivopatía, pudiendo utilizar nintedanib en aquellos casos que cumplan los criterios de fibrosis pulmonar progresiva.

#### ■ Lupus eritematoso sistémico

Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar, es rara la enfermedad intersticial crónica y progresiva. La afectación pulmonar más frecuente es la **pleuritis**, con o sin derrame pleural (suele ser un exudado, a menudo bilateral).

Otras manifestaciones pulmonares del lupus eritematoso sistémico (LES) son atelectasias, debilidad diafragmática que ocasiona pérdida de volumen pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar y neumonía organizada. La llamada neumonitis lúpica es rara y se caracteriza por una capilaritis que origina hemorragia alveolar.

#### ■ Artritis reumatoide

La afectación más frecuente de la artritis reumatoide (AR) también es la pleural. La evidencia radiológica de enfermedad intersticial aparece en un 20% de los casos, sobre todo en pacientes varones con títulos altos de factor reumatoide; el patrón más frecuente es el de neumonía intersticial usual. Hay casos en los que la afectación pulmonar precede a la articular.

Otras alteraciones pulmonares que aparecen son nódulos reumatoideos pulmonares, que incluyen el **síndrome de Caplan** (nódulos pulmonares en pacientes afectados de neumoconiosis), la bronquiolititis obliterante (a veces asociada al tratamiento con D-penicilamina) o la enfermedad intersticial por los fármacos empleados (sales de oro, metotrexato, etc.), hipertensión pulmonar y neumonía organizada.

#### ■ Espondilitis anquilosante

En fases avanzadas, puede aparecer enfermedad bilateral apical fibroblástica. Los pacientes pueden tener tos y disnea, aunque generalmente se encuentran asintomáticos. Con la evolución se puede producir distorsión completa del pulmón y retracción hilar hacia arriba.

#### ■ Esclerodermia

Es la enfermedad de este grupo que presenta con más frecuencia afectación intersticial (casi dos tercios de los pacientes), generalmente de predominio en lóbulos inferiores, que es la alteración pulmonar más frecuente. El tratamiento de elección es el micofenolato y, si hay datos de fibrosis progresiva, añadir nintedanib. También es común la hipertensión pulmonar, con o sin fibrosis.

#### ■ Síndrome de Sjögren

La afectación se caracteriza por infiltración linfocítica intersticial (neumonía intersticial linfocítica). Es común en el síndrome primario. Puede comportarse como un linfoma de bajo grado. También puede haber bronquiolititis obliterante.

#### ■ Dermatopolimiositis

La enfermedad intersticial aparece en un 5-10% de los pacientes, sobre todo cuando hay anticuerpos anti-Jo-1, dirigidos contra la histidil RNA sintetasa (o síndrome antisintetasa).

#### ■ Neumonía intersticial con características autoinmunes

Se trata de pacientes con una enfermedad intersticial pulmonar, habitualmente neumonía intersticial no específica, que tiene algún rasgo de autoinmunidad (como por ejemplo positividad de ciertos anticuerpos con clínica asociada) pero que no llegan a cumplir los criterios completos de ninguna enfermedad sistémica autoinmune.

Para el diagnóstico de esta entidad, es necesaria una confirmación radiológica (TCAR) o histológica, la exclusión de otras etiologías, la ausencia de criterios completos de alguna conectivopatía y la presencia de al menos dos de las siguientes:

- Clínica típica de las conectivopatías asociadas.
- Serología positiva de alguna conectivopatía.
- Patrón radiológico típicamente asociado a conectivopatías (neumonía organizada [NO] NINE, NIL).

### 9.4. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (granuloma eosinófilo, granulomatosis de células de Langerhans o histiocitosis X) se caracteriza

por una infiltración de órganos por células de Langerhans, que son histiocitos dendríticos de la serie monocito-macrófago que, al microscopio electrónico, presentan gránulos intracitoplásmicos de Birbeck (cuerpos X o cuerpos raquetoides). Estas células se encuentran en la dermis, en el sistema reticuloendotelial, en la pleura y en el pulmón.

La histiocitosis pulmonar de **células de Langerhans** es infrecuente y produce una enfermedad intersticial que se inicia en los bronquiolos más pequeños con un infiltrado inflamatorio asociado (linfocitos, neutrófilos y algún eosinófilo). La enfermedad tiene distribución broncovascular y afecta, con frecuencia, a arteriolas y vénulas. Al avanzar el proceso, aparece fibrosis intersticial y pequeños quistes aéreos. En estadios finales, puede aparecer patrón en panal.

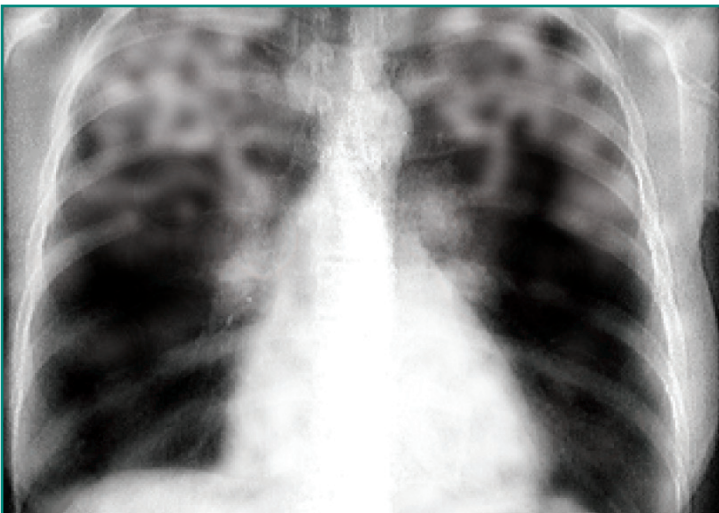
### Recuerda

- La proliferación de células de Langerhans es característica de la histiocitosis X.

Más raras aún son las **lesiones óseas solitarias**. Excepcionalmente, se describe enfermedad diseminada. Más del 90% de los pacientes son fumadores. Es más frecuente en varones jóvenes (20-40 años). La presentación clínica es variable y el paciente puede presentar síntomas respiratorios o constitucionales, debutar con neumotórax por rotura de quistes o ser un hallazgo radiológico. El neumotórax recidiva en el 25% de los casos ▶ **MIR 12-13, 11**.

Hasta el 20% de los pacientes presentan **lesiones quísticas** óseas, generalmente únicas en huesos planos, que pueden preceder a la alteración pulmonar o, incluso, ser la única manifestación. A veces, se acompaña de diabetes insípida, lo que indica peor pronóstico por afectación del SNC. No son comunes las acropaquias ni los crepitantes.

En la radiografía, es altamente específica la combinación de pequeños nódulos mal definidos, infiltrados reticulonodulares, quistes y, en estadios avanzados, imagen en panal con volúmenes pulmonares conservados y respeto de ángulos costofrénicos (**Figura 9.5**). Las alteraciones radiológicas predominan en campos superiores y medios. La marca radiológica de esta enfermedad consiste en la asociación de pequeños quistes y nódulos.



**Figura 9.5.** Patrón radiológico de la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Patrón reticulonodular y quistes en lóbulos superiores respetando ángulo costofrénico.

Puede aparecer cualquier patrón ventilatorio, aunque el más frecuente es el restrictivo ▶ **MIR 12-13, 12**. Si predomina el obstructivo, la CPT se mantiene y el VR puede aumentar. La DLCO está desproporcionadamente disminuida, lo que sugiere una afectación vascular. El aumento de la relación VR/CPT se asocia con la formación de quistes. En algunos pacientes, hay hiperreactividad de la vía aérea.

En cuanto a su diagnóstico, la imagen característica en la TCAR en asociación con una historia compatible es prácticamente diagnóstica. En el LBA las células de Langerhans suponen más del 5% (en otras situaciones, como FPI, carcinoma bronquioloalveolar o fumadores sanos también pueden aparecer, pero no en proporciones tan altas). Si se precisa confirmación histológica para el diagnóstico, suele ser necesaria la biopsia por toracotomía o por toracoscopia, pues la transbronquial convencional o la criobiopsia suelen ser insuficientes.

### Recuerda

- La histiocitosis X (junto con la proteinosis alveolar) se puede diagnosticar por el LBA.

El **pronóstico** es **muy variable**, con pacientes en los que remite de modo espontáneo y otros, en los que progresa a fibrosis pulmonar. Hay mayor incidencia de progresión si el paciente continúa fumando y de regresión si deja de fumar, por lo que sobra recalcar la importancia de abandonar el tabaco. Los corticoides no son útiles. En estadios finales se indicaría el trasplante.

### Recuerda

- Las intersticiales que afectan a lóbulos superiores: FITNESS (fibrosis quística, histiocitosis X, tuberculosis [TBC], NH, espondilitis anquilosante, sarcoidosis y silicosis).

### Recuerda

- Ante un varón joven, fumador, con patrón intersticial de predominio en campos superiores y volúmenes altos, hay que pensar en histiocitosis X. Es frecuente el neumotórax.

## 9.5. Linfangioleiomiomatosis

Es una rara enfermedad que se caracteriza por la proliferación del músculo liso alrededor de las estructuras broncovasculares y en el intersticio pulmonar, unida a la dilatación quística de los espacios aéreos terminales. Los vasos linfáticos y venosos son tortuosos y dilatados, así como el conducto torácico. Puede haber afectación extrapulmonar de los linfáticos y se asocia al angiomiolipoma renal. No se conoce el mecanismo patogénico, si bien los estrógenos parecen jugar un papel importante, puesto que se presenta casi exclusivamente en mujeres premenopáusicas (20-50 años). La enfermedad progresa durante el embarazo y mejora con la ooforectomía

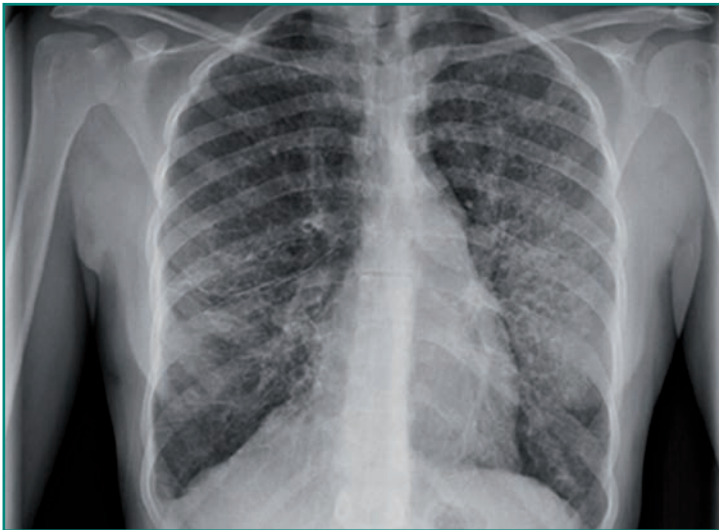
▶ **MIR 17-18, 230**.



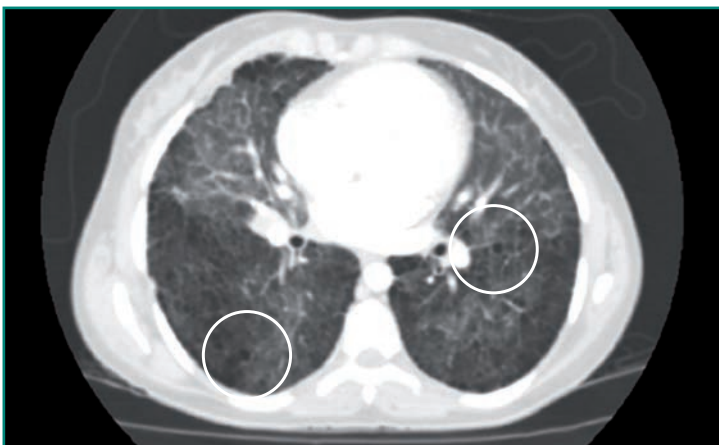


El síntoma más frecuente es la **disnea**. El neumotórax espontáneo por ruptura de quistes aparece en la mitad de los casos y es posible que sea recurrente y bilateral, y pueda requerir pleurodesis **MIR 20-21, 181**. El quilotórax aparece en un tercio de los pacientes a lo largo de la evolución y es muy característico de esta enfermedad, pudiendo haber quiloperitoneo y quilopericardio. Es frecuente la hemoptisis.

En la radiografía de tórax se aprecia un patrón reticular o reticulonodular. La obstrucción de los linfáticos con la aparición de líneas B contribuye al patrón reticular (**Figura 9.6**). En el 50% de las pacientes se encuentra hiperinflación y dilatación quística, aunque con TCAR los pequeños quistes de pared fina aparecieron en el 100% en un estudio (**Figura 9.7**).



**Figura 9.6.** Radiografía de tórax de una paciente con linfangioleiomiomatosis.



**Figura 9.7.** TC de tórax. Linfangioleiomiomatosis: se pueden observar quistes de pared fina.

## Recuerda

- Ante mujer en edad fértil con patrón intersticial y volúmenes altos, sin predominio por una localización concreta, pensar en linfangioleiomiomatosis. Son frecuentes el neumotórax y el quilotórax.

Es una de las pocas enfermedades intersticiales que se presenta con aumento de volúmenes pulmonares y un patrón funcional obstructivo o mixto. A menudo,

tienen hiperinflación con un aumento de la CPT. Está aumentado el VR y la relación VR/CPT. Con frecuencia, hay limitación al flujo aéreo, con disminución de FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/CVF. Es característica la disminución de la DLCO.

Para el diagnóstico se necesita **estudio histológico**. El factor de crecimiento del endotelio vascular-D (VEGF-D) se eleva característicamente en estas pacientes, por lo que su determinación sérica puede ser útil para el diagnóstico y evitar procedimientos invasivos. Si es necesario el estudio histológico habitualmente, se realizan tinciones inmunohistoquímicas específicas para componentes del músculo liso, actina o desmina y con el anticuerpo monoclonal HMB-45.

La historia natural de la enfermedad es, por lo general, progresiva, con una media de supervivencia de unos 8 años desde el diagnóstico. En el tratamiento se han empleado análogos de progesterona, análogos de LH-RH y, más recientemente, sirolimus, considerado este último el tratamiento de elección. No se recomienda la ooforectomía. Si el tratamiento fracasa, se debe considerar el trasplante, aunque hay casos de recidiva en el injerto.

## 9.6. Proteínosis alveolar

Se origina al acumularse en los alvéolos un material proteináceo PAS positivo rico en fosfolípidos. La enfermedad tiene tres posibles causas: primaria, llamada también idiopática, secundaria y congénita.

La **autoinmune** (antes llamada primaria o idiopática) es la más frecuente con una incidencia aproximada de 1/100.000 habitantes y predomina en varones de entre 20-50 años; se ocasiona por una incapacidad de los macrófagos de procesar y eliminar los componentes tensioactivos del surfactante; es un proceso autoinmunitario en el que se produce un anticuerpo precipitante de tipo IgG dirigido contra el factor estimulante de las colonias de los granulocitos y macrófagos (GM-CSF), necesario para que los macrófagos alveolares procesen los fosfolípidos del surfactante.

La **secundaria** se origina por la acumulación del material referido en relación con situaciones diversas, como la inhalación de sílice, aluminio, otros polvos inorgánicos e, incluso, con trastornos hematológicos.

La **congénita** se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a una mutación en los genes que codifican las proteínas del surfactante B o C (SP-B, SP-C) o ABCA3, un lípido transportador que se expresa en los neumocitos tipo II, cuyo resultado es la producción de proteínas del surfactante anómalas que se acumulan en el alvéolo.

La clínica consiste en disnea de curso lentamente progresivo, que suele acompañarse de tos seca, pérdida de peso y febrícula. En la auscultación pulmonar se evidencian crepitantes teleinspiratorios. Es frecuente encontrar en la analítica sanguínea hipergammaglobulinemia y elevación de la LDH. La radiografía muestra un patrón de consolidación de los espacios aéreos bilateral y perihilar, que recuerda al del edema pulmonar. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *Nocardia*, *M. avium* y *P. jirovecii*.

El diagnóstico se basa en el análisis del líquido del LBA, que presenta un aspecto lechoso y contiene macrófagos cargados de lípidos y grandes cantidades de un material extracelular eosinófilo PAS positivo. La presencia de anticuerpos anti-GM-CSF en sangre o en el líquido del LBA es diagnóstica de la forma autoinmune de la enfermedad. A veces se requiere biopsia transbronquial o quirúrgica.



El tratamiento consiste en **lavado pulmonar** completo, que solo se realiza en casos de enfermedad progresiva y deterioro funcional importante. En la forma primaria se pueden emplear el GM-CSF por vía subcutánea o inhalada, el rituximab o la plasmaféresis. El tratamiento con corticoides no ha demostrado ser útil **MIR 19-20, 117**. Se han descrito casos de proteinosis alveolar primaria con remisión espontánea.

## 9.7. Afectación pulmonar en la amiloidosis

Consiste en el **depósito extracelular de amiloide**, un material proteináceo, cristalino, fibrilar e insoluble. Puede ser una enfermedad sistémica o localizada. Se expone ampliamente en el manual de Reumatología.

A nivel del parénquima pulmonar, el amiloide se puede depositar de forma localizada y da una imagen radiológica de uno o varios nódulos, o de modo difuso (se suele asociar a enfermedad sistémica), produciendo una enfermedad intersticial. En este caso, la radiografía muestra un patrón reticulonodular o, incluso, miliar. Por lo general, la afectación intersticial no da síntomas. A veces se detecta un patrón restrictivo, con o sin disnea. El depósito afecta a septos, intersticio y paredes de los vasos pequeños. Finalmente, puede haber afectación de las vías aéreas, en forma de placas submucosas difusas o, más raramente, lesiones endoluminales que simulan tumores. Como la forma nodular, la afectación de vía aérea no suele asociarse a enfermedad sistémica.

El diagnóstico se realiza con biopsia bronquial (si afecta a la vía aérea) o transbronquial (en caso de amiloidosis intersticial) y tinción de rojo Congo.

## 9.8. Afectación pulmonar por fármacos

### ■ Busulfán

La incidencia es del 6%. El intervalo entre el inicio del tratamiento y el establecimiento de los síntomas suele ser de 8 meses a 10 años, aunque a veces aparece antes. No está claro si el efecto se relaciona con la dosis. La radiografía muestra un patrón alveolointersticial.

El tratamiento consiste en suspender el fármaco y administrar corticoides, pero la respuesta es mala y la mayoría progresa hasta causar la muerte.

### ■ Bleomicina

Es el quimioterápico que causa con mayor frecuencia toxicidad pulmonar (20%) y el mejor estudiado. Se produce una disminución de la DLCO antes de que aparezcan los síntomas. Hay relación entre la toxicidad y la edad (más frecuente en mayores de 70 años), la dosis total recibida (> 450 unidades), el empleo de radioterapia torácica previa o concomitante, la exposición a altas concentraciones de oxígeno inspirado en los meses siguientes y la administración de ciclofosfamida. La toxicidad puede ser reversible si ha habido pocos cambios. En raras ocasiones cursa con neumonía eosinófila. El tratamiento consiste en suprimir el fármaco y dar corticoides.

### ■ Metotrexato

La clínica suele comenzar días o semanas tras el inicio del tratamiento y consiste en disnea, tos no productiva y fiebre. En el 50% de los casos hay eosinofilia y un tercio de los pacientes muestran granulomas. La radiografía muestra un infiltrado más homogéneo que con otros agentes, con adenopatías hiliares o derrame en algunos casos. La DLCO no disminuye hasta que aparece la clínica. La toxicidad no se relaciona con la dosis. El proceso es casi siempre reversible, con o sin corticoides.

### ■ Nitrofurantoína

Existe una forma de toxicidad aguda causada por un mecanismo desconocido y que es el prototipo de neumonitis eosinófila aguda inducida por fármacos, más frecuente en la mujer, con fiebre, escalofríos, tos y disnea. Un tercio presenta eosinofilia sanguínea, pero no en el LBA. En la histología hay infiltración linfoplasmocitaria y proliferación fibroblástica.

En la radiografía se observa un infiltrado alveolointersticial en bases con ocasional derrame pleural, generalmente unilateral. La toxicidad es dosisindependiente. El tratamiento consiste en retirar el fármaco y, a veces, en dar corticoides.

La toxicidad crónica se produce por el efecto oxidante del fármaco. Es menos común que la aguda. La histología muestra células inflamatorias y fibrosis, similar a la fibrosis pulmonar idiopática. La clínica (disnea y tos) aparece de forma insidiosa desde meses a años después de iniciar el tratamiento. También es más frecuente en la mujer. La fiebre y la eosinofilia son raras. Radiológicamente hay patrón intersticial. En el LBA hay linfocitos. El tratamiento consiste en suspender el fármaco e iniciar corticoides, si no se resuelve.

### ■ Amiodarona

Este fármaco presenta muchos efectos colaterales, el más serio de ellos es la neumonitis intersticial, que ocurre en el 6% de los pacientes y puede ser fatal. Su histología es peculiar, con macrófagos alveolares espumosos y neumocitos tipo II, con inclusiones lamelares compuestas de fosfolípidos. La clínica es insidiosa, con disnea, tos no productiva y febrícula. En un 20%, la presentación es aguda, que simula una neumonía infecciosa

**MIR 15-16, 21**

La mayoría de pacientes han tomado el fármaco durante 1 mes, en una dosis de al menos 400 mg/día, aunque se ha informado casos con 200 mg/día. La toxicidad pulmonar no se relaciona con los niveles séricos. La radiografía muestra al principio afectación asimétrica limitada a lóbulos superiores, pero, si progresa, afecta al resto de los pulmones con un infiltrado intersticial o alveolar. No hay eosinofilia. Son características la disminución de la DLCO y la hipoxemia. En el LBA se pueden ver los macrófagos espumosos, aunque no son específicos de toxicidad pulmonar pues se pueden observar también en pacientes expuestos al fármaco sin datos de toxicidad. La mayoría mejora al suspender el fármaco y añadir corticoides.

En la **Tabla 9.5** se expone un resumen de las características de las enfermedades intersticiales y en la **Figura 9.8**, los patrones radiológicos más habituales.



| EPID ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL COLÁGENO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | HISTIOCITOSIS X                                                                                                                                                                                | LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS                                                                                                                                                                                                                                       | PROTEINOSIS ALVEOLAR                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>LES: pleuritis y/o derrame pleural. Rara EPID</li> <li>AR: lo más frecuente es la afectación pleural. 20% EPID (más en varones con altos títulos de FR)</li> <li>EA: enfermedad fibroapical bullosa bilateral en fases avanzadas</li> <li>Esclerodermia: la que más presenta EPID. Frecuente HTP</li> <li>Sjögren: infiltración linfocitaria intersticial</li> <li>DM: máximo riesgo si anti-Jo-1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más frecuente en varones jóvenes</li> <li>Neumotórax recidivante</li> <li>LBA &gt; 5% de células de Langerhans</li> <li>Aumento de volúmenes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres premenopáusicas. Disnea, neumotórax espontáneo, que puede ser bilateral y recurrente</li> <li>Quilotórax</li> <li>Aumento de volúmenes y patrón obstructivo o mixto</li> <li>Tratamiento: sirolimus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patrón Rx como edema pulmonar</li> <li>Riesgo de infecciones por <i>Nocardia</i>, <i>M. avium</i> y <i>P. jirovecii</i></li> <li>Tratamiento: LBA completo</li> </ul> |

AR: artritis reumatoide; DM: dermatomiositis; EA: espondilitis anquilosante; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FR: factor reumatoide; HTP: hipertensión pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico; LBA: lavado broncoalveolar.

Tabla 9.5. Enfermedades intersticiales.

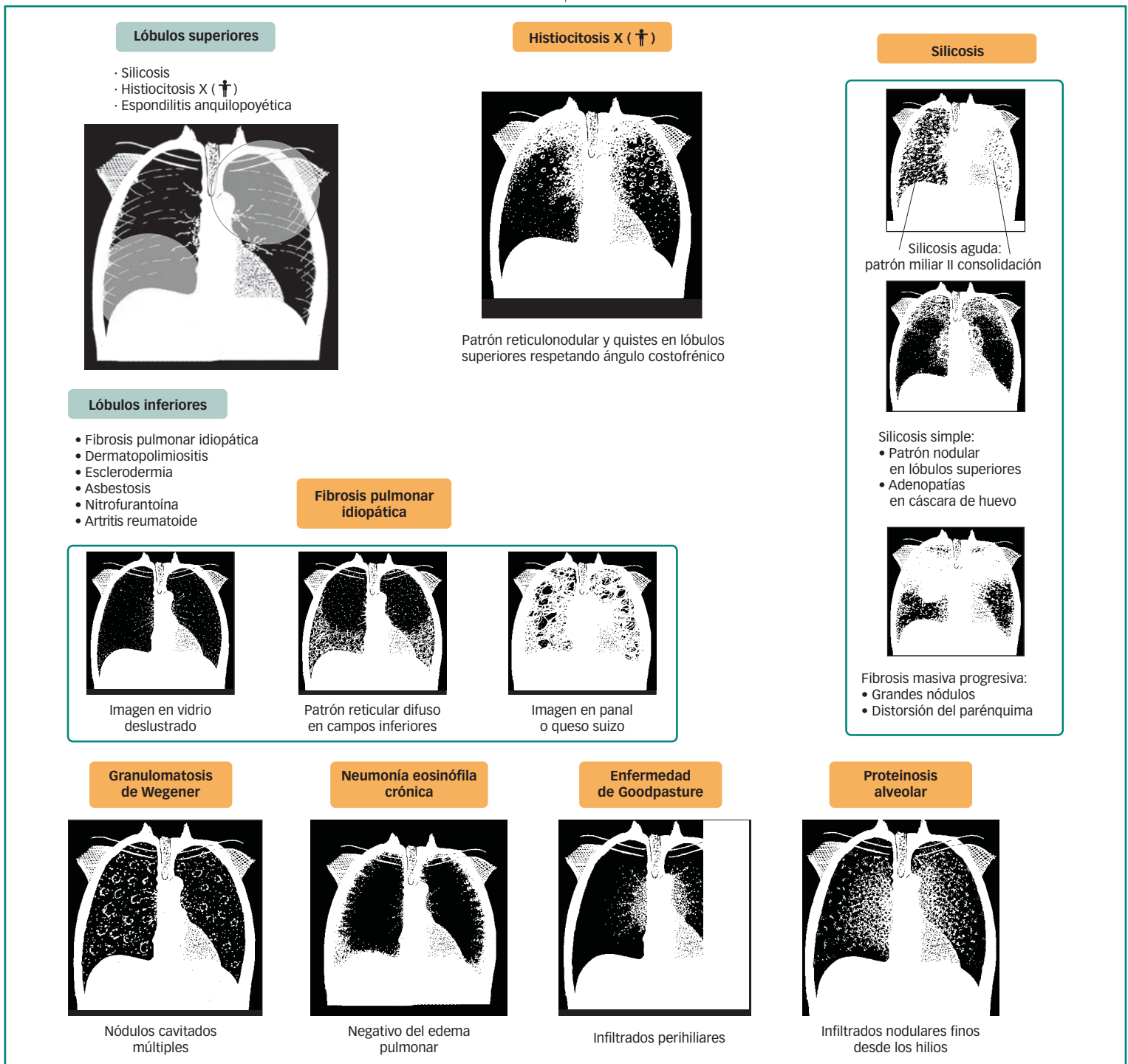


Figura 9.8. Patrones radiológicos de las enfermedades intersticiales.

## 9.9. Enfermedades por inhalación de polvos

La inhalación de polvos se asocia a distintas enfermedades pulmonares. Clásicamente, se diferencia entre **polvos orgánicos** (neumonitis por hipersensibilidad, etc.) y **polvos inorgánicos** (silicosis, asbestosis, enfermedad de los mineros del carbón, beriliosis, etc.).

### ■ Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), antes llamada alveolitis alérgica extrínseca, es una enfermedad que afecta a la porción distal de la vía aérea y al parénquima pulmonar, mediada inmunológicamente, y causada por la exposición a polvos orgánicos. Predomina en no fumadores, lo que podría estar en relación con las alteraciones que produce el tabaco en la respuesta inmunológica; no obstante, la inhalación de humo de tabaco puede acelerar y empeorar su evolución, una vez originada la enfermedad.

Algunos de los antígenos que causan la enfermedad son microorganismos (actinomicetos termófilos, algunas bacterias, etc.), productos de animales (plumas y excrementos de aves, etc.), sustancias químicas de bajo peso molecular y algunos productos farmacológicos.

La inhalación de estos **antígenos** muchas veces es ocupacional (granjeros, cosechadores de cañas de azúcar, trabajadores de granos de cereales y productos de madera, empaquetadores de champiñones, etc.). También puede relacionarse con aficiones como la cría de palomas o con el ambiente en el domicilio (aparatos de calefacción, humidificadores, etc.).

### Anatomía patológica

Existen **dos formas** bien definidas:

- **No fibrótica.** Presenta inflamación alveolar e intersticial con predominio de linfocitos y aumento de células plasmáticas y macrófagos alveolares activados. Son típicos los macrófagos con citoplasma espumoso y puede haber células gigantes. Se suele apreciar daño en el epitelio alveolar y en el endotelio con un material proteináceo intraalveolar. Se ha descrito bronquiolitis obliterante obstructiva, que puede ser la causa de la obstrucción al flujo aéreo que presentan algunos pacientes y, ocasionalmente, cambios compatibles con neumonía organizada. Es típica la tríada característica consistente en presencia de bronquiolitis, alveolitis, con presencia de linfocitos y células plasmáticas, y granulomas no caseosos de células epiteliales con células gigantes multinucleadas, sin afectación vascular. Recuerdan a los de la sarcoidosis, pero están pobremente definidos en la periferia.
- **Fibrótica.** Al igual que la NIU, presenta una distorsión de la arquitectura del parénquima, focos fibroblásticos y un patrón en panal. Sin embargo, también es posible encontrar un patrón histológico similar a la NINE. Los hallazgos que permiten diferenciarla de la NIU son la fibrosis centrada en las vías respiratorias, la presencia de granulomas pobremente formados y el hecho de que no suele haber extensa panalización, excepto en las formas graves.

### Patogenia

El desarrollo de NH depende de una **relación compleja entre ambiente y factores del huésped** (incluidos los genéticos). El hallazgo inicial de anticuerpos precipitantes (precipitinas) en todos los pacientes llevó a la conclusión de que se trataba de una enfermedad producida por inmunocomplejos. Con posterioridad, se comprobó la importancia de la inmunidad mediada por células (retardada).

La reacción inicial (aguda) se caracteriza por un acúmulo de polimorfonucleares en vías aéreas pequeñas y alvéolos; después, aparecen leucocitos mononucleares y tiene lugar la formación de granulomas, consecuencia de una reacción mediada por células (linfocitos T) tras la inhalación repetida de una sustancia orgánica. La enfermedad es una respuesta linfocitaria de tipo Th1 tras la presentación del antígeno, en la que están involucradas diferentes citocinas (interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], factor transformante del crecimiento  $\beta$  [TGF- $\beta$ ] y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]).

Hay datos que sugieren cierta predisposición genética: ciertos polimorfismos en la región del gen que codifica el TNF- $\alpha$  se asocian con una mayor predisposición a padecer la enfermedad del cuidador de palomas.

Existen pruebas que indican menor nivel de apoptosis en los linfocitos de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad. Se ha visto también aumento de marcadores de estrés oxidativo, que disminuyen tras tratamiento con corticoides. El lavado broncoalveolar (LBA) muestra, habitualmente, aumento en el número de linfocitos, como en otras enfermedades granulomatosas. En el momento agudo se observa aumento de polimorfonucleares.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la tos y la disnea. En la exploración física pueden aparecer crepitantes secos. Con menor frecuencia, puede debutar como pérdida de peso, febrícula, mal estar general, dolor torácico y sibilancias. El inicio puede ser agudo (días-semanas) o insidioso (meses-años).

Los casos de inicio agudo, con síntomas generales suelen ser formas **no fibrosantes** y las formas de inicio insidioso suelen ser formas **fibrosantes**.

### Recordar

- La forma no fibrosante predomina en campos inferiores y en el LBA existe neutrofilia; en la fibrosante, se afectan sobre todo los campos superiores, y en el LBA hay predominio de linfocitos CD8 (lo más característico).

Radiológicamente, la forma no fibrosante se caracteriza por nódulos mal definidos centrolobulillares, áreas en vidrio deslustrado, patrón en mosaico (zonas parcheadas hiperdensas por neumonitis alternadas con zonas hipodensas en relación a obstrucción bronquiolar), atrapamiento aéreo e incluso infiltrados alveolares. Predomina en lóbulos inferiores y medios. Puede haber nódulos de < 5 mm. Tras el cese de la exposición, la radiografía tiende a normalizarse.



En la forma fibrosante, la afectación predomina en lóbulos superiores, con un patrón reticular fino, distorsión del parénquima, bronquiectasias por tracción, fibrosis peribroncovascular, patrón en panal con pérdida de volumen, sin predilección por la zona subpleural o central, nódulos centrolobulillares y patrón en mosaico.

En la forma no fibrosante, hay un patrón ventilatorio restrictivo, con pérdida sobre todo de la FVC y disminución de la DLCO y la distensibilidad. Suele existir hipoxemia con disminución de la  $\text{PaCO}_2$  por hiperventilación. En la forma fibrosante, también predomina un patrón restrictivo con bajada de la DLCO, pero lleva asociado con frecuencia un defecto obstructivo leve debido a la bronquiolitis. Hay hipoxemia inducida por el esfuerzo y, a veces, en reposo.

## Recuerda

- La alteración funcional característica es el patrón restrictivo con DLCO baja, pero puede cursar con trastorno obstructivo (por afectación bronquiolar).

## Diagnóstico

Se basa en una historia clínica compatible que trata de encontrar una exposición a algunas de las etiologías conocidas, junto con afectación funcional y radiológica compatibles, así como precipitinas frente al antígeno responsable ► **MIR 22-23, 209**. Además de la radiografía y los estudios de función pulmonar mencionados ayudan al diagnóstico:

- **Análítica sanguínea.** Tras la exposición aguda, hay neutrofilia y linfopenia. Todas las formas de NH pueden tener elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva, las inmunoglobulinas y el factor reumatoide. La eosinofilia no es característica de este proceso.
- **Estudios inmunológicos.** Los pacientes suelen tener anticuerpos precipitantes contra el agente que produce la enfermedad, si bien un número elevado de personas expuestas pueden tener las precipitinas sin estar enfermos, por lo que su presencia en ausencia de manifestaciones clínicas es solo un marcador de exposición. También puede haber pacientes que no presentan precipitinas, hasta un 60% de los casos en estudios recientes.
- **Broncoscopia.** En el LBA típicamente hay incremento de linfocitos T. En la forma fibrosante aumentan de modo predominante los CD8 (supresores), con lo que la relación CD4/CD8 es menor que 1 ► **MIR 18-19, 152**, aunque se trata de un cociente poco sensible y específico. En la forma no fibrosante cuando el tiempo desde la exposición es menor de 48 h, el líquido del LBA muestra neutrofilia que va virando hacia linfocitosis con predominio de CD8, aunque en algunos casos se observa aumento de CD4; esto parece estar relacionado con los diferentes tipos de exposiciones. Los eosinófilos están ausentes o aparecen en un mínimo porcentaje. La biopsia transbronquial puede obtener material suficiente para poner de manifiesto las características histológicas de la enfermedad, pero en muchas ocasiones será precisa la biopsia quirúrgica.
- **Pruebas cutáneas específicas.** Son útiles, aunque su especificidad es baja.
- **Test de provocación.** La inhalación de un extracto del antígeno sospechado se hace raras veces y solo en laboratorios especializados, porque puede producir daño permanente pulmonar en un sujeto sensibilizado y, además, los antígenos no están bien estandarizados.

El diagnóstico es definitivo y no requiere biopsia si el paciente presenta las alteraciones radiológicas típicas en el TACAR, presenta historia de exposición a alguna etiología conocida y un patrón inflamatorio en el lavado broncoalveolar con > 30% linfocitos. En todos los demás casos se requiere confirmación histológica con biopsia transbronquial o con biopsia quirúrgica si la anterior no fuera diagnóstica.

## Recuerda

- En la neumonitis por hipersensibilidad no existe eosinofilia.

## Tratamiento

A largo plazo, es fundamental el reconocimiento y la eliminación del agente etiológico. En las formas no fibróticas leves suele ser suficiente para la resolución, en unos días, la retirada del paciente del lugar de la exposición. Cuando los episodios son más graves, se requiere corticoides.

En la fibrótica, la retirada del paciente del ambiente ocasiona a veces la resolución de los síntomas y de las alteraciones fisiológicas en 1 mes. Sin embargo, en muchos pacientes, la fibrosis pulmonar y las alteraciones fisiológicas solo son parcialmente reversibles al cesar la exposición. En estas ocasiones, se han empleado corticoides e, incluso, otros fármacos como azatioprina o micofenolato, aunque la evidencia es muy limitada. Se ha utilizado rituximab con resultados no concluyentes. Si se produce una situación de fibrosis pulmonar progresiva se puede emplear nintedanib. En los casos graves e irreversibles se puede contemplar el trasplante pulmonar.

## Recuerda

- El dato clínico que más ayuda a separar neumonitis por hipersensibilidad de neumoconiosis es el tiempo de exposición/edad (joven: neumonitis, edad media: neumoconiosis).

## Bisinosis

Está en relación con la exposición al polvo de algodón, especialmente en los procesos previos al hilado, como el secado, el mezclado o el cardado. Hay síndromes parecidos, aunque más leves, en relación con la exposición a lino, cáñamo y yute. La clínica se corresponde con un tipo de asma ocupacional. Produce disnea y opresión hacia el final de la jornada del primer día de trabajo, cuando se acude tras un período de descanso como el fin de semana ("opresión torácica del lunes"). Algunos pacientes siguen con síntomas todos los días de la semana y, con exposición prolongada, desaparece el empeoramiento típico del primer día de trabajo.

El polvo de algodón asociado al tabaco aumenta la prevalencia de bronquitis crónica y los pacientes con síntomas crónicos presentan descenso significativo en el FEV<sub>1</sub> en las pruebas de función pulmonar.

La medida preventiva más importante consiste en el empleo de medidas de protección respiratoria en los trabajadores de la industria del algodón.



## Silicosis

Es una enfermedad fibrótica de los pulmones causada por inhalación, retención y reacción pulmonar al polvo de sílice cristalina ( $\text{SiO}_2$ ). Las exposiciones ocupacionales a partículas de sílice (cuarzo) de tamaño "respirable" (diámetro de entre 0,5-5  $\mu\text{m}$ ) ocurren en minería, canteras de granito, perforaciones y tunelizaciones, cortadores de piedra, industrias abrasivas, fundiciones e industrias cerámicas.

El desarrollo y la progresión de la silicosis puede suceder cuando la exposición ha cesado, por lo que la prevalencia de la enfermedad es desconocida. En la patogenia parece fundamental la interacción entre los macrófagos alveolares y las partículas de sílice.

### Clínica y diagnóstico

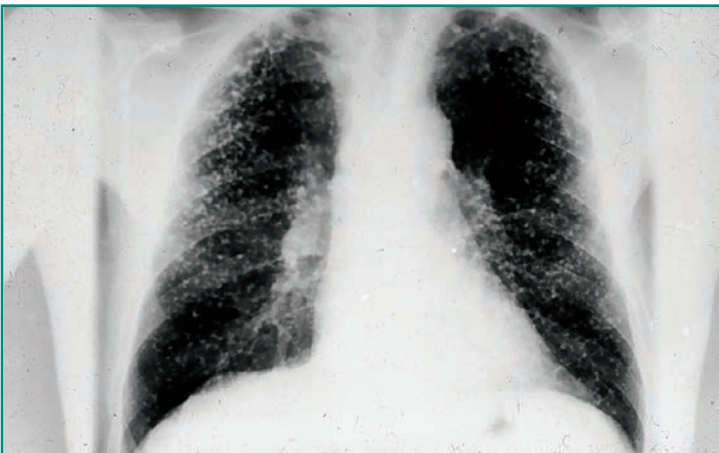
Se diferencian cuatro formas de silicosis, según la intensidad de la exposición, el período de latencia y la historia natural:

- **Silicosis crónica, simple o clásica.**
- **Fibrosis masiva progresiva (silicosis complicada).**
- **Silicosis acelerada.**
- **Silicosis aguda.**

#### Silicosis crónica, simple o clásica

Suele aparecer tras una o más décadas de exposición al polvo de sílice. Es común una latencia de 15 años o más desde el comienzo de la exposición.

Radiológicamente, presenta pequeñas opacidades redondas (menos de 10 mm), sobre todo en lóbulos superiores (Figura 9.9), y pueden existir adenopatías hiliares, a veces calcificadas "en cáscara de huevo". El nódulo silicótico es la marca patológica de esta forma de silicosis. Pueden aparecer en la pleura visceral, en los ganglios linfáticos regionales y en otros órganos. Puede ser asintomática o presentar tos y disnea progresiva al esfuerzo. No hay alteración funcional significativa. No disminuye la esperanza de vida.



**Figura 9.9.** Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con silicosis clásica. Nódulos < 10 mm de predominio en los campos superiores.

#### Fibrosis masiva progresiva (silicosis complicada)

La fibrosis masiva progresiva es una imagen radiológica que aparece en el seno de diversas enfermedades (silicosis, neumoconiosis de mineros del carbón,

etc.). La silicosis complicada ocurre cuando coalescen los pequeños nódulos silicóticos y forman grandes conglomerados (> 10 mm). La radiografía de tórax muestra estos grandes nódulos múltiples bilaterales en lóbulos superiores.

Con el tiempo, estas masas tienden a contraer los lóbulos superiores y dejan zonas hipertransparentes en los márgenes. Ocurre, incluso, cuando la exposición a sílice ha cesado. Hay compromiso clínico con disnea de esfuerzo y tos (el polvo puede producir bronquitis y grandes nódulos linfáticos pueden comprimir la tráquea o bronquios principales). Se suele objetivar un patrón ventilatorio restrictivo con disminución de la DLCO. A veces, lleva asociada obstrucción debido a la bronquitis concomitante. Puede haber infecciones bacterianas recurrentes, y, si hay cavitaciones de los grandes nódulos, hay que pensar en tuberculosis u otras micobacterias. La insuficiencia respiratoria hipoxémica con *cor pulmonale* es una complicación terminal de la enfermedad.

#### Silicosis acelerada

Se relaciona con una exposición más corta (5-10 años) e intensa. Las alteraciones patológicas, fisiológicas, clínicas y radiológicas son parecidas a la forma crónica, pero la progresión es más rápida. También es más frecuente encontrar enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia, cuya progresión es aún más rápida. Algunos autores consideran que esta forma también puede desarrollar fibrosis masiva progresiva.

#### Silicosis aguda

Es consecuencia de una exposición intensa a altos niveles de polvo de sílice, como en trabajadores con chorros de arena o en la fabricación de pastas abrasivas. La enfermedad se desarrolla desde meses a 5 años tras la exposición masiva. El paciente suele tener disnea importante con debilidad y pérdida de peso. La radiografía de tórax muestra un patrón alveolar difuso que predomina en campos inferiores, con o sin broncograma aéreo. La histología revela datos similares a los encontrados en la proteinosis alveolar. Progresiva hacia insuficiencia respiratoria y muerte en menos de 2 años. El lavado pulmonar completo produce alivio sintomático y reduce la progresión de la enfermedad.

En la silicosis, la espirometría puede ser normal y, si es anormal, puede mostrar patrón obstructivo, restrictivo o mixto, siendo, quizá, el obstructivo el más frecuente. Generalmente, no es preciso realizar biopsia pulmonar para llegar al diagnóstico.

### Complicaciones

Todas las formas de silicosis, sobre todo la aguda y la acelerada, predisponen a tuberculosis o infección por micobacterias atípicas. La quimioprofilaxis tuberculosa en paciente con silicosis debe ser más prolongada. Las personas expuestas a sílice pueden desarrollar bronquitis crónica y enfisema y, a veces, disminución de la función pulmonar, aunque no haya alteraciones radiológicas que sugieran silicosis. Pueden aparecer neumotórax y *cor pulmonale*. Existen datos suficientes para considerar la sílice como probable carcinógeno pulmonar.

*Recordar*

- La silicosis predispone al desarrollo de tuberculosis.





## Tratamiento

Una vez establecido el proceso fibrótico de la silicosis crónica, se cree que es irreversible, y el manejo se dirige a prevenir las complicaciones. En los pacientes con Mantoux positivo, se realiza profilaxis con isoniácida.

## ■ Neumoconiosis de los mineros del carbón

La neumoconiosis de los mineros del carbón (NMC) es la enfermedad del parénquima pulmonar que se produce **por la inhalación y el depósito del polvo del carbón** y la reacción tisular que provoca. Se precisa una exposición de 5-10 años. Es más frecuente en trabajadores de minas de antracita bajo la superficie. Además de la NMC, la exposición al polvo de carbón aumenta el riesgo de bronquitis crónica y enfisema, y acelera la pérdida de función ventilatoria.

Algunos pacientes no muestran clínica. Otros presentan tos crónica con expectoración, probablemente debido a cambios de bronquitis en las grandes vías. Cuando la neumoconiosis avanza puede haber disnea. No implican acropaquias ni aumento del riesgo de tuberculosis.

El **síndrome de Caplan** consiste en la asociación de nódulos pulmonares de 5 a 50 mm, generalmente bilaterales y periféricos, con artritis reumatoide seropositiva. También se observa en otras neumoconiosis, como la silicosis.

En la radiología de la neumoconiosis simple por carbón destacan pequeñas opacidades menores de 1 cm, predominantes en lóbulos superiores y que se van extendiendo al resto del pulmón. La forma complicada o fibrosis masiva progresiva se caracteriza por opacidades mayores de 1 cm que predominan también en lóbulos superiores. Esta forma se asocia con muerte prematura y es menos frecuente encontrarla que en la silicosis.

## ■ Exposición al asbesto

El asbesto es un **silicato magnésico hidratado fibroso** con una gran variedad de usos comerciales, dada su indestructibilidad y resistencia al fuego. Desde la década de los años 70 se ha ido sustituyendo, en gran medida, por fibras minerales como la fibra de vidrio, pero aún se emplea en la fabricación de frenos o embragues y como aislante de tuberías y calderas.

Generalmente, la asbestosis solo se hace evidente tras una latencia de, al menos, 10 años de exposición. La prevalencia es mayor cuanto más intensa y mantenida sea dicha exposición y cuanto más tiempo haya transcurrido desde la misma. En la actualidad, es una enfermedad rara debido a los controles laborales existentes.

## Clínica

El síntoma más precoz y común es la disnea. También puede haber tos y expectoración. Son característicos los crepitantes basales y en las zonas axilares. Puede haber acropaquias. El curso de la enfermedad es variable y puede permanecer estable durante años y luego progresar, o bien progresar rápidamente.

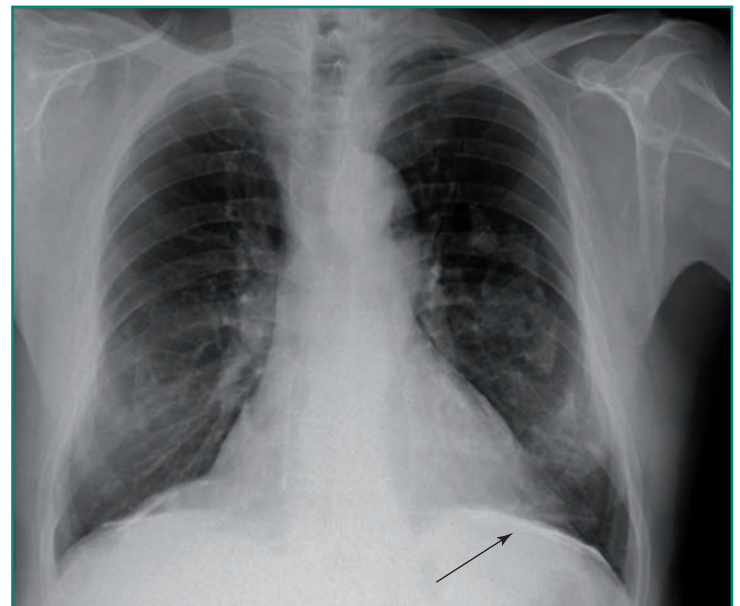
Los pacientes afectados de asbestosis tienen riesgo aumentado de sufrir cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico (el tipo de cáncer más común en estos pacientes) a partir de los 15 años desde la exposición. La exposición al asbesto y al tabaco tiene un efecto sinérgico en cuanto a la carcinogénesis pulmonar.

Otra complicación es el mesotelioma maligno pleural o peritoneal, en el que no parece influir el tabaco y es de difícil diagnóstico dada la presencia frecuente de derrame pleural que enmascara el tumor subyacente **► MIR 22-23, 207**. El período de latencia es muy largo (20-30 años) y se ha observado después de períodos de exposición relativamente cortos (1 año).

### Recuerda

- El asbesto es el principal factor de riesgo para el desarrollo de mesotelioma y también aumenta la incidencia de cáncer de pulmón.

La imagen radiológica típica es un patrón reticular que predomina en campos inferiores y en las zonas laterales unido a placas pleurales, que consisten en lesiones blancas, focales e irregulares, generalmente en pleura parietal, en las bases pulmonares (**Figura 9.10**) **► MIR 14-15, 63**. Las placas pleurales indican exposición al asbesto y, cuando son bilaterales en el seno de una enfermedad intersticial de predominio en campos inferiores, orientan fuertemente al diagnóstico de asbestosis. La TCAR añade información sobre la extensión de la enfermedad (sobre todo en estadios tempranos) y sobre la afectación pleural.



**Figura 9.10.** Placas en la pleura diafragmática en un paciente con asbestosis.

Suele producirse una alteración ventilatoria restrictiva con DLCO disminuida (signo precoz de enfermedad grave). En estadios iniciales puede haber disminución del flujo aéreo en volúmenes bajos, lo que sugiere alteración de pequeña vía.

Los pacientes expuestos al asbesto pueden presentar derrame pleural benigno y atelectasia redonda.

## Diagnóstico

Siempre debe estar basado en una **historia adecuada de exposición**. En su ausencia o si la clínica es confusa, el LBA y sobre todo la biopsia buscando fibras de asbesto pueden ser útiles.

## Tratamiento

No se conoce ningún **tratamiento eficaz**. Los corticoides no son útiles. Se recomienda vigilancia médica debido a las complicaciones mencionadas.

En la **Tabla 9.6** se exponen la etiología de las principales neumoconiosis estudiadas en este tema.

| NEUMOCONIOSIS                                                                                                                                                                                                  | ASBESTOSIS                                                                                                                                                                                                         | SILICOSIS CRÓNICA                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbón</li> <li>• Patrón restrictivo</li> <li>• Campos superiores</li> <li>• Caplan</li> <li>• Sin acropaquias</li> <li>• No TBC</li> <li>• No tratamiento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amianto (frenos)</li> <li>• Restrictivo</li> <li>• Bases</li> <li>• Riesgo de neoplasia</li> <li>• Con acropaquias</li> <li>• No TBC</li> <li>• No tratamiento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuarzo (cantera de granito)</li> <li>• Obstructivo</li> <li>• Vértices</li> <li>• Cáscara de huevo</li> <li>• Con acropaquias</li> <li>• Si TBC</li> <li>• No tratamiento</li> </ul> |

TBC: tuberculosis

**Tabla 9.6.** XD Enfermedades por inhalación de polvos inorgánicos.

## Beriliosis

La **exposición al berilio** puede originar una enfermedad aguda que afecta al tracto respiratorio superior o, si el nivel de exposición es más alto, puede producir una neumonitis química.

La enfermedad crónica por berilio es más frecuente que la aguda y consiste en un **trastorno granulomatoso pulmonar** muy similar a la sarcoidosis, aunque también puede afectar a otros órganos (nódulos linfáticos, piel o hígado). La enfermedad aparece unos años después de la exposición (fábricas de cerámica y tubos fluorescentes o electrónica de alta tecnología).

La clínica es similar a la de otras enfermedades intersticiales pulmonares. Radiológicamente, suele haber un patrón reticulonodular, a veces con adenopatías hiliares, similar al de la sarcoidosis. La histología muestra granulomas idénticos a los de la sarcoidosis, por lo que para diferenciarla de esta última se debe practicar la prueba de proliferación linfocitaria con berilio, que consiste en comprobar si los linfocitos de la sangre o del lavado broncoalveolar de los pacientes proliferan al exponerlos al berilio en comparación con linfocitos de sujetos no expuestos. Por tanto, para el diagnóstico de beriliosis es imprescindible la **demonstración de granulomas** mediante broncoscopia con biopsia transbronquial con demostración de linfocitos CD4 sensibles al berilio.

La beriliosis es uno de los procesos en los que se ha estudiado con más profundidad la relación entre genética y exposición ambiental. Algunos alelos del gen del antígeno leucocitario humano DP (HLA-DP) guardan clara relación con la susceptibilidad a esta enfermedad.

**Otros metales** como el aluminio o el dióxido de titanio pueden provocar una afectación pulmonar granulomatosa similar a la beriliosis. El carburo de wolframio, conocido como metal duro, puede causar una neumonitis por células gigantes. El cobalto presente en el carburo de wolframio parece ser el responsable de esta enfermedad. El carburo de wolframio se emplea en la manufactura de herramientas, hojas de sierra, barrenas de fresa y el pulido del diamante. El polimorfismo en el gen del HLA-DP se asocia, al igual que la beriliosis, en una susceptibilidad aumentada para presentar neumonitis por células gigantes.

## 9.10. Eosinofilias pulmonares

Son procesos caracterizados por **infiltrados pulmonares con eosinófilos**, acompañados casi siempre de eosinofilia periférica. Según el origen, se pueden clasificar en:

- **Procesos de causa conocida** (aspergilosis broncopulmonar alérgica, infecciones parasitarias, síndrome eosinofilia-mialgia o secundaria a fármacos).
- **Procesos de causa desconocida** (síndrome de Loeffler, neumonía eosinófila aguda, neumonía eosinófila crónica, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico).

Si se asocia a asma, hay que descartar en primer lugar aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis de Churg-Strauss o neumonía eosinófila crónica (**Tabla 9.7**).

| DE CAUSA CONOCIDA    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parásitos</li> <li>• Fármacos (nitrofurantoína, amiodarona, sulfasalazina)</li> <li>• Aspergilosis/micosis broncopulmonar alérgica</li> </ul>                                                                            |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DE CAUSA DESCONOCIDA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Löeffler</li> <li>• Neumonía eosinófila aguda</li> <li>• Neumonía eosinófila crónica</li> <li>• Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)</li> <li>• Síndrome hipereosinofílico</li> </ul> |

**Tabla 9.7.** Eosinofilias pulmonares.

## Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se estima que la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) complica entre el 1-2% de los casos de asma crónica, sobre todo corticodependiente, y entre un 2-9% de los casos de fibrosis quística. Habitualmente, aparece en la tercera o cuarta década de la vida. Los pacientes suelen tener historia de atopía con alergia a fármacos, asma, rinitis y conjuntivitis.

El agente responsable suele ser *Aspergillus fumigatus*, aunque hay descritas reacciones similares a otras especies de *Aspergillus* u otros hongos. Por ello, en la actualidad se prefiere el nombre de **micosis broncopulmonar alérgica**.

Parece que se produce una reacción inmunológica a la colonización crónica de la vía aérea por el hongo, tanto con un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (hay niveles altos de IgE total y específica), como tipo III (existen precipitinas a *Aspergillus* e inmunocomplejos circulantes en las exacerbaciones) y, tal vez, de tipo IV (dada la presencia de reacción cutánea dual, inmediata y retardada a *Aspergillus* en algunos pacientes). La hipersensibilidad inmediata se pone de manifiesto por una prueba cutánea positiva frente al hongo.



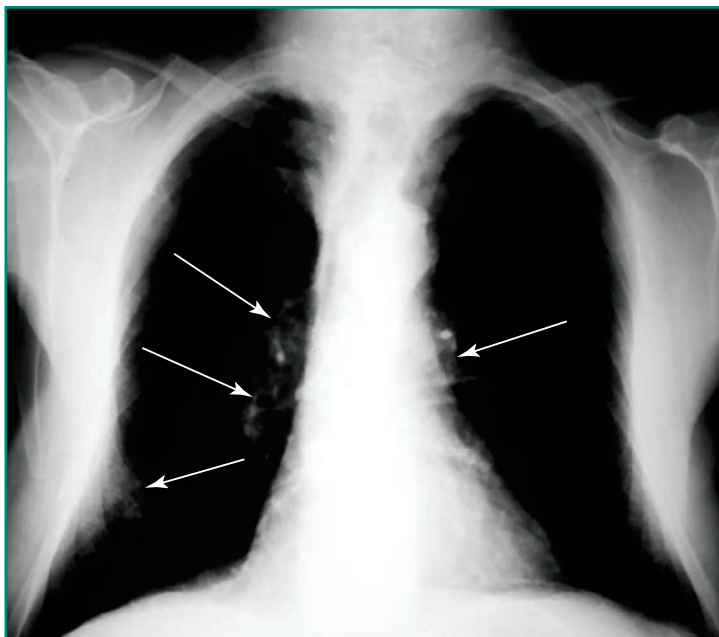
La prueba de anatomía patológica demuestra infiltración eosinófila de los pulmones y tapones de moco. Además de eosinófilos, hay un infiltrado de mononucleares, células gigantes y granulomas. Los tapones están ocupados por hifas de *Aspergillus*, aunque el hongo no invade ni la pared ni el pulmón circundante.

## Clínica

La presentación típica incluye asma de difícil control, tos productiva con tapones mucosos gruesos marronáceos, disnea y sibilancias, malestar, febrícula y hemoptisis. En la radiografía de tórax pueden aparecer infiltrados transitorios y recurrentes y bronquiectasias centrales, con imágenes "en dedo de guante" (Figura 9.11 y Figura 9.12).



**Figura 9.11.** TC de alta resolución de un paciente con ABPA: bronquiectasias centrales.



**Figura 9.12.** Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con ABPA: infiltrado y bronquiectasias centrales.

Los criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica aparecen reflejados en la **Tabla 9.8** ▶ MIR 20-21, 145.

| PROCESOS PREDISPONENTES                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Fibrosis quística</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| CRITERIOS OBLIGATORIOS (AMBOS PRESENTES)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test cutáneo positivo para <i>Aspergillus fumigatus</i> o IgE específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i> detectable</li> <li>• IgE total elevada (&gt; 1.000 IU/mL, aunque si el paciente reúne el resto de los criterios puede tener IgE &lt; 1.000 IU/mL)</li> </ul> |
| OTROS CRITERIOS (AL MENOS DOS DEBEN ESTAR PRESENTES)                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos precipitantes frente <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>• Radiografía de tórax característica</li> <li>• Eosinófilos &gt; 500 células/μl en paciente sin tratamiento con glucocorticoides</li> </ul>                                                        |

**Tabla 9.8.** Criterios de diagnóstico de la ABPA.

## Tratamiento

El tratamiento de la ABPA se realiza con corticoides por vía sistémica y antifúngicos como itraconazol.

## Otras eosinofalias pulmonares de causa conocida

### Eosinofilia pulmonar por parásitos

Varios parásitos pueden producir infiltrados con eosinofilia, como *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Toxocara* y *Strongyloides stercoralis*. Algunas filarias como *Wuchereria bancrofti* y *W. malayi* (propias de Asia, África y Sudamérica) también pueden causarlos, denominándose entonces eosinofilia tropical (su tratamiento es la dietilcarbamazina).

### Eosinofilia pulmonar por fármacos

Muchos fármacos se han asociado con infiltrados y eosinofilia (penicilina, sulfamidas, tiazidas, isoniazida, sales de oro, clorpropamida, etc.). El más representativo es la nitrofurantoína, que puede provocar una reacción aguda (horas o días tras iniciar el tratamiento), subaguda (después de 1 mes) o crónica (tras 6 meses). La forma aguda es la más frecuente y la que implica mayor eosinofilia. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, tos y disnea.

Radiológicamente, hay infiltrados tanto intersticiales como alveolares, de predominio en bases, y derrame pleural eosinófilo en un tercio de los casos. El tratamiento consiste en retirar el fármaco y, en ocasiones, en administrar corticoides.

### Síndrome eosinofilia-mialgias

La administración de suplementos dietéticos de L-triptófano puede producir el síndrome eosinofilia-mialgias, que a veces se acompaña de infiltrados pulmonares.



## Eosinofilia pulmonares de etiología desconocida

### Neumonía eosinófila aguda

Es una **forma grave de neumonía idiopática** que afecta a personas de cualquier edad y sexo previamente sanas. Se presenta de forma aguda con fiebre, tos, disnea, crepitantes auscultatorios, mialgias e hipoxemia grave. La radiografía es similar a la encontrada en el distrés respiratorio del adulto (infiltrados alveolointersticiales bilaterales), a veces con derrame pleural. En el LBA hay eosinofilia (> 25% eosinófilos), pero en sangre periférica no aparece al inicio. El cuadro suele durar menos de 1 semana, con un pronóstico excelente y buena respuesta a corticoides. No hay recaídas.

### Síndrome de Löeffler

También conocido como **eosinofilia pulmonar simple**, se trata de una neumonía eosinófila aguda benigna idiopática. La sintomatología es leve o nula (hallazgo en radiografías de tórax de rutina) y autolimitada en 1-2 semanas. En la radiografía se aprecian infiltrados intersticiales o alveolares transitorios (< 4 semanas) y migratorios no segmentarios, generalmente periféricos.

### Neumonía eosinófila crónica

Predomina en mujeres de edad media. Casi la mitad de los pacientes tienen historia de atopía, rinitis o pólipos nasales, y hasta dos tercios, asma de reciente comienzo. La presentación clínica es subaguda y consiste en fiebre moderada, sudores nocturnos, pérdida de peso moderada e importante tos con escaso esputo mucoide durante varios meses antes del diagnóstico. Posteriormente aparece disnea (con sibilancias si hay asma).

Radiológicamente son característicos los infiltrados subsegmentarios o lobares periféricos bilaterales, que afectan típicamente a los dos tercios externos pulmonares y predominan en campos superiores y medios. Si son generalizados, dan una imagen de "negativo del edema pulmonar" (**Figura 9.13**)

► **MIR 13-14, 5**. Los infiltrados no son migratorios y si recurren, suelen hacerlo en la misma localización.

### Recuerda

- Mujer asmática con eosinofilia e infiltrados pulmonares periféricos (negativo del edema de pulmón): neumonía eosinófila crónica.

La función pulmonar revela un patrón restrictivo grave con disminución de la DLCO. Los pacientes con componente asmático también pueden tener un defecto obstructivo. Es muy frecuente la eosinofilia periférica ► **MIR 13-14, 6**, y hasta un tercio de los pacientes presenta elevación de la IgE. Una eosinofilia en el lavado broncoalveolar de entre el 30-50% es típica de esta enfermedad. Se suele realizar biopsia transbronquial para descartar otros procesos. El diagnóstico se basa en la clínica, la radiología y el LBA.

Edema pulmonar cardiogénico

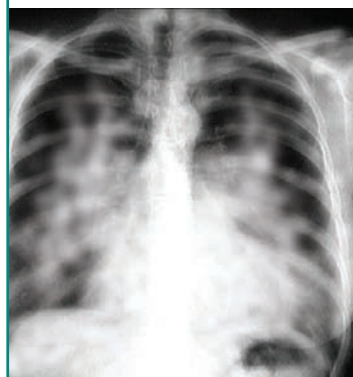
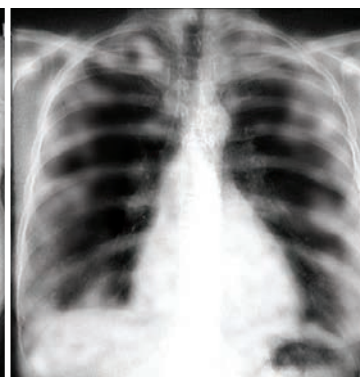


Imagen "en alas de mariposa"

Neumonía eosinófila crónica



"Negativo del edema pulmonar"

**Figura 9.13.** Radiología típica de la neumonía eosinófila crónica.

El tratamiento se basa en corticoides sistémicos y es muy característica de esta enfermedad la rápida mejoría de la clínica, la radiología y la reducción de la eosinofilia sanguínea.

Aunque el pronóstico es favorable, son muy típicas las recaídas al disminuir o retirar los corticoides, por lo que hasta una cuarta parte de los pacientes precisa una dosis de mantenimiento de corticoides a largo plazo para mantenerse libres de enfermedad.

### Síndrome hipereosinófilo

El síndrome hipereosinófilo afecta sobre todo a varones de edad media. Hay eosinofilia periférica e infiltración difusa de órganos por eosinófilos, con gravedad muy variable, desde enfermedad limitada a órganos no críticos como la piel, hasta afectación multiorgánica amenazante para la vida.

La enfermedad cardíaca es la mayor causa de morbilidad. El aparato respiratorio se afecta en la mitad de los pacientes.

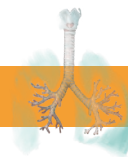
El diagnóstico se establece por la existencia de eosinofilia sanguínea (> 1.500/mcL) durante 6 meses, disfunción multiorgánica y ausencia de otras causas de eosinofilia periférica. La IgE puede estar elevada. Sin tratamiento, la supervivencia es menor de 1 año y con corticoides se prolonga hasta 10 años.

## 9.11. Vasculitis pulmonares

Estas enfermedades se exponen detenidamente en el manual de Reumatología, al que hay que remitirse para su estudio.

En este tema tan solo se van a presentar algunas **consideraciones sobre su afectación pulmonar**.

- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener).
- Granulomatosis eosinófila con poliangeítis (Churg-Strauss).
- Granulomatosis linfomatoide.

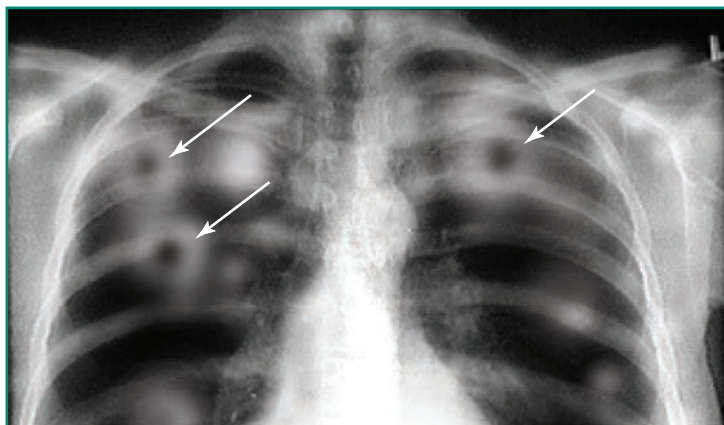


## ■ Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)

Es una **vasculitis necrosante granulomatosa** de pequeño vaso que afecta a los tractos respiratorios superior e inferior, que con frecuencia implica glomerulonefritis rápidamente progresiva y, a veces, afectación de ojos, piel, articulaciones, corazón y sistema nervioso, tanto central como periférico.

De todas las vasculitis que afectan al pulmón, esta **es la más frecuente**. Más del 90% de los pacientes tienen afectación del tracto respiratorio superior, del inferior o de ambos. La sinusitis es el síntoma más frecuente de presentación. La afectación pulmonar varía desde infiltrados asintomáticos a acompañados de tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis que pueden amenazar la vida del paciente.

El patrón radiológico típico son opacidades redondeadas múltiples, de hasta 10 cm de diámetro, con frecuencia cavitadas (**Figura 9.14**).



**Figura 9.14.** Radiología característica de la granulomatosis de Wegener.

La elevación de los ANCA antiproteínasa 3 es muy característica, pero no debe sustituir a la histología en el diagnóstico de la enfermedad, pues hay falsos positivos (infecciones, neoplasias) y no se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad. Es típica la marcada elevación de la VSG.

La biopsia pulmonar, generalmente quirúrgica, es el procedimiento diagnóstico más rentable, pues en las lesiones de vías superiores no se suele demostrar la vasculitis y en la biopsia renal no se suelen observar los granulomas, sino glomerulonefritis ► **MIR 19-20, 25-RM**.

### Recomenda

- El hallazgo radiológico típico del Wegener son los nódulos pulmonares múltiples con tendencia a cavitarse. La elevación de los c-ANCA es muy característica de la enfermedad.

El tratamiento de elección es la asociación de ciclofosfamida y corticoides para inducir la remisión. En la fase de mantenimiento se puede emplear metotrexato, azatioprina o micofenolato. Se ha utilizado con éxito el rituximab y, en casos de afectación limitada a las vías aéreas superiores, el trimetoprim-sulfametoxazol.

## ■ Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis es una vasculitis necrosante, granulomatosa, de pequeño vaso, que afecta fundamentalmente al pulmón y que cursa típicamente con infiltración tisular por eosinófilos, eosinofilia sanguínea, asma, granulomas extravasculares y vasculitis de pequeño vaso. También puede afectar a la piel, el sistema nervioso periférico, el corazón y el tracto gastrointestinal.

La clínica está dominada por los síntomas pulmonares, siendo el asma la manifestación más característica. En muchos casos hay rinitis y, a veces, sinusitis y poliposis. La afectación cardíaca justifica la mayoría de las muertes. La mitad de los pacientes presentan afectación cutánea y la renal es menos frecuente que en otras vasculitis.

En la radiografía, puede haber infiltrados no segmentarios, transitorios o múltiples nódulos que no se suelen cavitarse. La eosinofilia sanguínea es casi constante. Puede haber elevación de los P-ANCA antimieloperoxidasa (poco específicos).

### Recomenda

- En la granulomatosis de Churg-Strauss el hallazgo radiológico más frecuente es la presencia de áreas parcheadas y transitorias de consolidación.

El diagnóstico se suele realizar mediante biopsia de un órgano afectado y se requiere la demostración de vasculitis junto con asma y eosinofilia. El tratamiento con corticoides a menudo es suficiente y aumenta la supervivencia y, si fracasa, se asocia ciclofosfamida, aunque en ocasiones es necesario añadir otro inmunosupresor.

## ■ Granulomatosis linfomatoide

Es un **linfoma maligno de células B monoclonales** infectadas por virus de Epstein-Barr multiorgánico, angiodestructivo y angiocéntrico caracterizado por un infiltrado linfóide, vasculitis y presencia de granulomas.

Suele afectar con preferencia a los pulmones, la piel y el sistema nervioso central, aunque puede afectar a cualquier órgano. La respuesta a quimioterapia es habitualmente buena y los casos más favorables se pueden tratar con interferón  $\alpha$ .

## 9.12. Síndromes de hemorragia alveolar difusa

Son un **grupo de enfermedades** que, clínicamente, se caracterizan por tener **hemoptisis** cuya **causa no es focal de las vías aéreas**, como ocurre en la bronquitis crónica, la bronquiectasia o el infarto pulmonar.



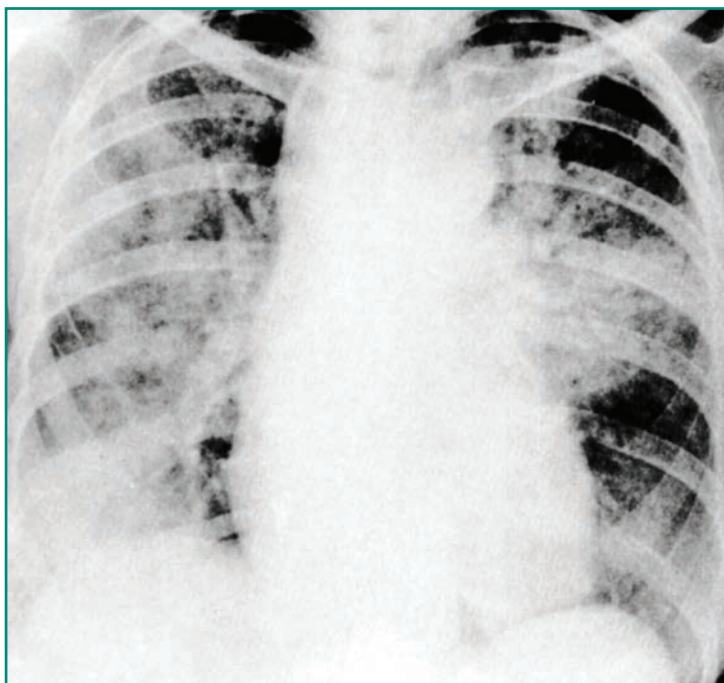
El **sangrado** proviene de los **vasos pequeños** (arteriolas, capilares y vénulas) con la posterior rotura de la membrana alveolocapilar y la consecuente aparición de sangre en los alvéolos. Se clasifican según la existencia o no de capilaritis.

Cursan **con capilaritis** la enfermedad de Goodpasture, las vasculitis (Wegener, panarteritis nodosa [PAN] microscópica, Churg-Strauss, etc.) y las enfermedades del tejido conjuntivo, y **sin capilaritis**, las demás (hemosiderosis pulmonar idiopática, estenosis mitral, linfangioleiomiomatosis, penicilamina, etc.). En el lupus se han descrito casos con y sin capilaritis.

El **cuadro clínico** generalmente es **brusco**, con tos, fiebre y disnea. Si bien lo habitual es la presencia de hemoptisis, esta falta en un tercio de los casos.

La sospecha viene por la presencia de la **tríada característica de hemoptisis, anemia e infiltrados pulmonares**, pues a diferencia del sangrado procedente de vía aérea, en el sangrado alveolar la anemia es prácticamente constante, dada la cantidad de sangre que se puede acumular en la superficie alveolar (75 m<sup>2</sup> en un adulto sano). La presencia de hemosiderofagos o el aspecto hemorrágico del lavado broncoalveolar confirma el diagnóstico.

La **radiografía de tórax** es inespecífica y muestra infiltrados alveolares difusos (**Figura 9.15**). Los episodios de sangrado recurrente pueden ocasionar fibrosis pulmonar.



**Figura 9.15.** Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con hemorragia alveolar difusa.

Existe cierta **controversia en cuanto a la terminología**. Para algunos autores, el síndrome de Goodpasture se identifica con el síndrome pulmonar-renal, que consiste en la asociación de hemorragia pulmonar y nefritis y que puede estar producido por numerosas causas, que se exponen en el manual de Reumatología.

La **enfermedad de Goodpasture o enfermedad antimitembrana basal glomerular** hace referencia a la asociación de hemorragia alveolar difusa

y glomerulonefritis (que se acompaña de anticuerpos antimitembrana basal en el suero) de causa desconocida. Algunos textos emplean el término síndrome de Goodpasture para referirse a esta última. Esta enfermedad se expone en el manual de Nefrología.

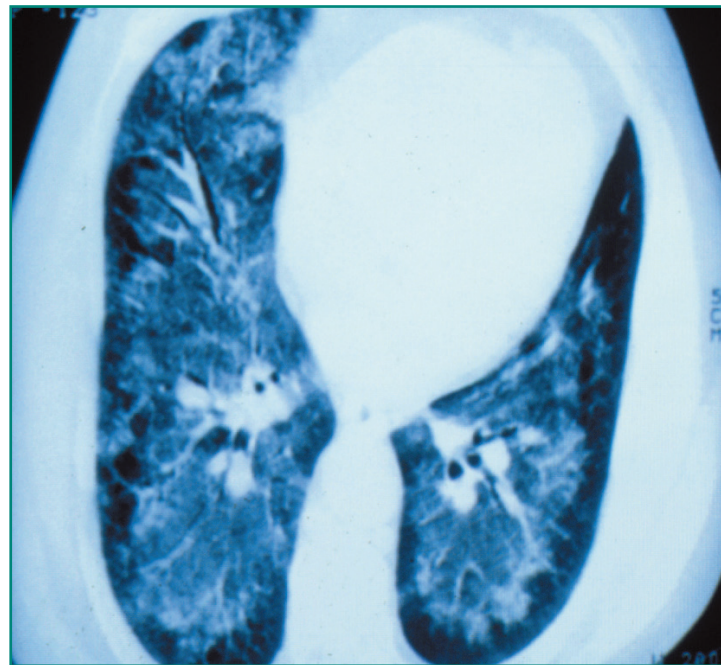
## Hemosiderosis pulmonar idiopática

Es una causa de **hemorragia alveolar extraordinariamente rara**, siendo su diagnóstico de exclusión. Predomina en niños y adultos jóvenes. En los adultos, los varones se ven afectados el doble que las mujeres y hay datos de asociación familiar.

La patogenia no está aclarada, pero parece existir un mecanismo inmunitario pues se han encontrado anomalías similares en el lupus. A veces, se asocia a enfermedad celíaca y a hipersensibilidad a la leche de vaca; en un 50% de casos hay niveles aumentados de IgA y algunos pacientes responden a inmunosupresores.

La característica clínica de esta enfermedad son los **episodios recurrentes** de hemorragia alveolar durante años. Las secuelas son fibrosis pulmonar, fallo respiratorio progresivo y *cor pulmonale*. La hemoptisis puede faltar en los niños muy pequeños por no poder expectorar la sangre. Otros síntomas son fiebre, tos, dolor subesternal y síndrome anémico por el déficit de hierro. A veces, hay linfadenopatías y esplenomegalia. Al desarrollarse fibrosis pulmonar, aparecen disnea progresiva y acropaquias.

Durante el episodio agudo, la radiografía revela infiltrados alveolares bilaterales que desaparecen tras 1 o 2 semanas (**Figura 9.16**).



**Figura 9.16.** TC torácico. Hemorragia alveolar difusa.

Los infiltrados reticulonodulares se aprecian cuando los episodios son recurrentes o durante la resolución del proceso agudo. Si hay sangrado activo, se aprecia un aumento de la DLCO. Cuando se superpone fibrosis pulmonar, la DLCO disminuye.



El tratamiento farmacológico no está claro, en vista de lo raro de la enfermedad. Los episodios agudos se tratan con corticoides en dosis altas, pero no existen datos que indiquen que modifican el curso clínico a largo plazo ni el pronóstico. En los casos resistentes se emplean inmunosupresores.

### 9.13. Sarcoidosis

La sarcoidosis es una **enfermedad granulomatosa sistémica**, de etiología desconocida, en la que existe una respuesta exagerada de la inmunidad celular.

#### ■ Epidemiología

Es **relativamente habitual**. Afecta algo **más a mujeres** con el pico de incidencia entre los 20-40 años, aunque parece haber un segundo pico alrededor de los 60 años.

La prevalencia es 10-40/100.000 habitantes y parece que afecta con mayor frecuencia a las poblaciones afroamericanas.

#### ■ Etiología

Su **etiología** es **desconocida**. Se cree que está desencadenada por un agente, infeccioso o no, que induce una respuesta granulomatosa en un huésped susceptible.

Entre los agentes infecciosos, algunos estudios han aislado *Cutibacterium acnes* (antes denominada *Propionibacterium acnes*), en ganglios de pacientes con sarcoidosis con mayor frecuencia que en población sana. También se han encontrado algunos constituyentes de la pared micobacteriana. Se le ha vinculado, además, con la exposición a mohos o a insecticidas.

Algunos autores sugieren que la sarcoidosis **no** se debe a un **agente único**, sino que diferentes antígenos serían capaces de desencadenar la enfermedad. Hay datos que sugieren la existencia de susceptibilidad genética a la enfermedad.

#### ■ Inmunopatogenia

En la sarcoidosis, se produce una **respuesta exagerada de los linfocitos T colaboradores (LTh)** en respuesta a antígenos propios o externos desconocidos.

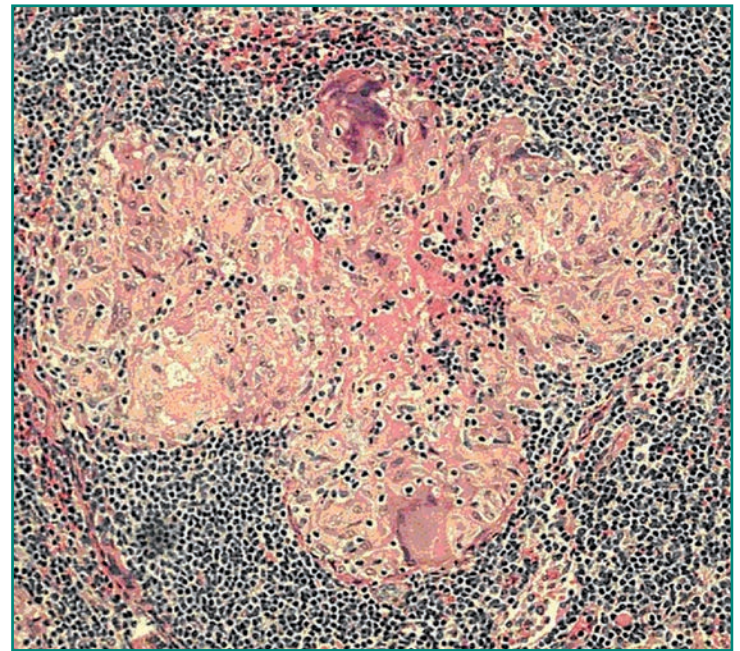
Las células que aparecen inicialmente son los LTh y los monocitos. Los LTh están activados y liberan interleucina 2, interferón y factor de necrosis tumoral (TNF), que atrae otros LTh y les hace proliferar. Todo esto proporciona el sustrato para la formación de la lesión característica de la sarcoidosis, el **granuloma**.

Con frecuencia, la sarcoidosis involuciona de forma espontánea. En los sujetos en quienes se cronifica, se aprecia producción aumentada de interleucina 8 y TNF.

Algunos antígenos del complejo HLA, como el HLA-DRB1\*3, se asocian a una incidencia aumentada de sarcoidosis.

#### ■ Anatomía patológica

El dato característico de sarcoidosis activa es el **granuloma no necrotizante**, aunque no es patognomónico (**Figura 9.17**). Está formado por una zona central ocupada por macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas (de tipo Langhans). El núcleo está rodeado de LTh, células plasmáticas y fibroblastos. El granuloma está bien delimitado y, aunque es raro, a veces se observa micronecrosis. Las células gigantes pueden tener inclusiones, como los cuerpos concoides o de Schaumann, los cuerpos asteroides o los cuerpos residuales. El depósito progresivo de colágeno induce hialinización.



**Figura 9.17.** Granuloma sarcóideo no necrotizante.

El conjunto de LTh, monocitos y granulomas representa la enfermedad activa. Si la enfermedad remite, la inflamación mononuclear y el número de granulomas descienden y queda una pequeña cicatriz. En los casos de enfermedad crónica, la inflamación mononuclear persiste durante años.

La coalescencia de granulomas altera la arquitectura pulmonar y produce fibrosis, quistes aéreos, bronquiectasias y cambios vasculares, lo que constituye el **estadio final**, en el que los granulomas pueden faltar.

#### Recuerda

- El granuloma no necrotizante es el dato sugestivo de sarcoidosis, pero se deben descartar otras enfermedades granulomatosas para llegar al diagnóstico de certeza.

#### ■ Clínica

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que afecta al pulmón prácticamente siempre. A veces, constituye un hallazgo en la radiografía de tórax de un paciente asintomático (disociación clinicorradiológica).



En un tercio de los pacientes se presenta **de forma aguda** (semanas) con síntomas constitucionales (fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso) asociados o no a síntomas respiratorios, como tos, disnea y molestias retroesternales.

Se describen dos síndromes en la forma aguda:

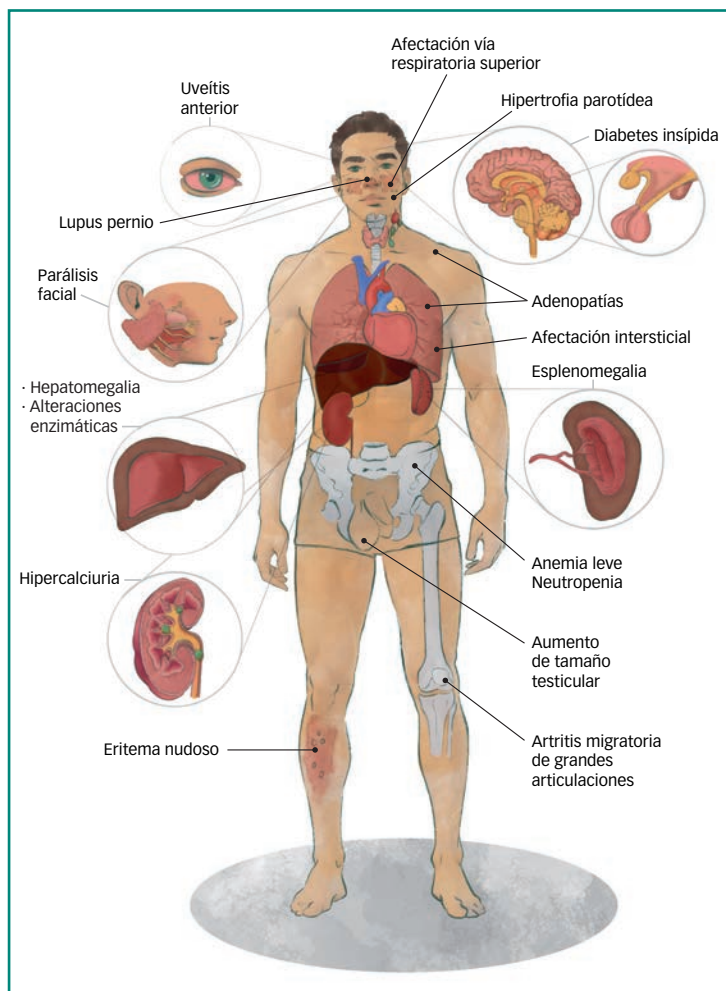
- El **síndrome de Löfgren** (fiebre, artralgias migratorias, eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales) ▶ **MIR 19-20, 15; MIR 12-13, 105**.
- El **síndrome de Heerfordt-Waldenström**, también denominado fiebre uveoparotídea (fiebre, uveítis, parotiditis y parálisis facial).

En el resto de los pacientes se presenta **de forma crónica**, a lo largo de meses, con síntomas respiratorios y escasa o nula clínica constitucional.

## Recuerda

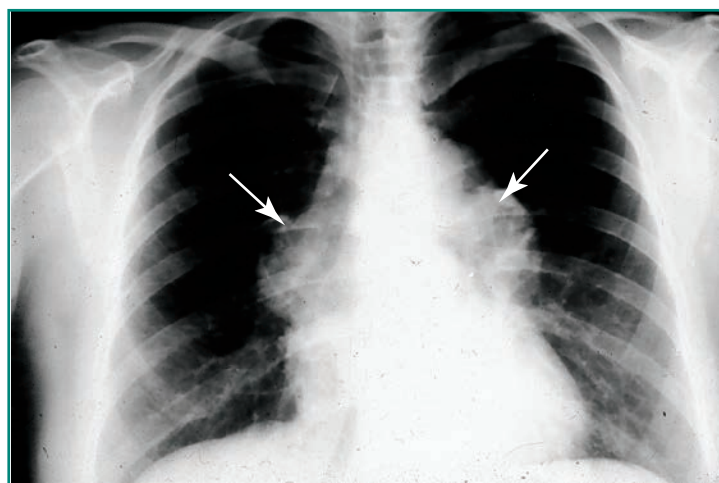
- La presencia de lesiones nodulares rojo-violáceas en miembros inferiores (eritema nudoso) o de parálisis facial asociadas a adenopatías hiliares bilaterales obliga a pensar en el diagnóstico de sarcoidosis.

Las **principales manifestaciones clínicas de la sarcoidosis** son las que se desarrollan en la **Figura 9.18**.



**Figura 9.18.** Principales manifestaciones clínicas la sarcoidosis.

- **Pulmón.** Es la mayor causa de morbilidad. La sarcoidosis provoca una enfermedad intersticial que, en unos pocos pacientes, evoluciona a una fibrosis progresiva. Los síntomas típicos son la disnea al esfuerzo y la tos seca. A veces, hay sibilancias. Puede producirse afectación endobronquial. El 90% de los pacientes presentan anomalías en la radiografía de tórax en algún momento de la evolución.
- **Vías respiratorias superiores.** La mucosa nasal se afecta en el 20% de los casos, con congestión nasal y pólipos. Aparecen granulomas laríngeos en el 5%, que provocan disfonía, estridor y sibilancias. La afectación laríngea se asocia a menudo con lupus pernio. Debido a los granulomas y las lesiones cicatrizales puede encontrarse estenosis traqueal.
- **Ganglios linfáticos.** Hay adenopatías intratorácicas en el 80-90% de los pacientes. Las más frecuentes son las hiliares, típicamente bilaterales y simétricas (**Figura 9.19**). También es común la afectación de paratraqueales cervicales, supraclaviculares, axilares, epitrocleares e inguinales. Las adenopatías son indoloras y móviles.



**Figura 9.19.** Adenopatías hiliares simétricas en la sarcoidosis.

## Recuerda

- Asocia sarcoidosis a adenopatías hiliares bilaterales.

- **Piel (35%).** La lesión más característica es el lupus pernio y una de las más frecuentes, el eritema nudoso, sobre todo en las formas agudas. También pueden aparecer nódulos subcutáneos y erupciones maculopapulosas.
- **Ojos (25%).** Posible la afectación de cualquier estructura y producirse ceguera. Lo más frecuente es la uveítis anterior y, algo menos, la coroiditis. A veces, hay agrandamiento lagrimal y queratoconjuntivitis seca. Puede haber exoftalmos por infiltración orbitaria.
- **Hígado.** Hay afectación histológica, especialmente del territorio periportal, en el 60-90% de los pacientes, aunque su expresión clínica es rara. Hay hepatomegalia o alteraciones enzimáticas en un tercio de los casos. El síntoma más común de la sarcoidosis hepática es la **fiebre prolongada** y, en ocasiones, hay dolor en hipocondrio derecho.
- **Médula ósea.** Hay alteración anatomopatológica en el 20-40% de los casos, pero clínicamente solo suele producir una leve anemia, neutropenia o trombopenia y, a veces, eosinofilia.



- **Bazo.** Mediante angiografía se detecta alteración en el 50-60% de los casos, pero solo hay esplenomegalia en el 5-10%. Puede asociar trombopenia, leucopenia y anemia.
- **Sistema nervioso (5%).** Lo más frecuente es la parálisis de pares craneales, sobre todo del VII, que produce parálisis facial unilateral, que suele ser brusca y transitoria, si bien puede afectar a cualquier estructura del sistema nervioso.
- **Corazón.** Suele ser asintomática. Puede haber arritmias (frecuentes), fallo congestivo, bloqueos, angina e incluso muerte súbita. Es posible el desarrollo de hipertensión pulmonar precapilar.
- **Sistema musculoesquelético.** Hay artralgias o artritis en el 25-50% de los casos, por lo general de grandes articulaciones, usualmente migratoria. Las lesiones óseas aparecen en el 5% de los pacientes y suelen ser quistes, lesiones en sacabocados o de aspecto reticulado.
- **Sistema endocrinometabólico.** Lo más afectado es el eje hipotálamo-hipofisario, con aparición de diabetes insípida. Puede lesionar la adenohipófisis, siendo rara la enfermedad en otros órganos endocrinos.
- **Metabolismo del calcio.** Un 10% de los pacientes con sarcoidosis presenta hipercalcemia o hipercalcemia, causadas por un aumento en la producción de 1,25 hidroxivitamina D por el granuloma, que provoca aumento en la absorción intestinal de calcio y supresión de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH).
- **Aparato reproductor.** En el varón, lo más frecuente es el agrandamiento testicular asintomático y la epididimitis. En la mujer puede afectar al útero, aunque no suele afectar al curso del embarazo (de hecho, algunas pacientes mejoran en el embarazo y tras el parto recaen). La esterilidad es rara.
- **Glándulas exocrinas.** Es clásico el aumento bilateral de las parótidas, pero solo da clínica en el 10% de los pacientes. Posible xerostomía.
- **Riñón.** Se ha descrito alteración glomerular, tubular y vascular, si bien es raro encontrar afectación renal primaria. Si hay fallo renal, suele ser por la hipercalcemia.

## Radiografía de tórax

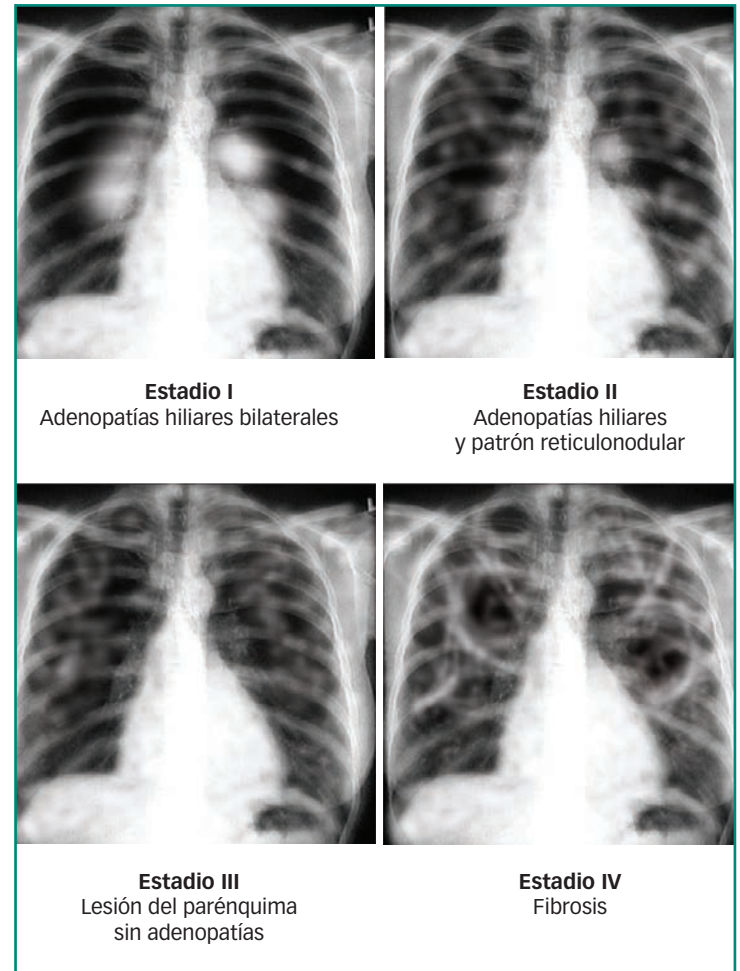
La alteración más frecuente es el aumento de los ganglios intratorácicos, que aparece en el 75-90% de los pacientes. Lo más característico es el aumento hiliar bilateral y simétrico ► **MIR 17-18, 21**, a menudo acompañado de adenopatías paratraqueales, sobre todo derechas, que se pueden calcificar, adoptando aspecto de "cáscara de huevo".

La afectación parenquimatosa suele consistir en infiltrados reticulonodulares bilaterales y simétricos, de predominio en campos medios y superiores. Hay una clasificación de la enfermedad pulmonar en cuatro estadios, según la radiografía, que está relacionada con la probabilidad de remisión espontánea de la enfermedad (**Figura 9.20**) ► **MIR 16-17, 196**. La Rx puede ser normal.

### Recordar

- La clasificación radiológica es importante porque guía el tratamiento, pero debe acompañarse de afectación clínica o funcional significativas para que esté indicado iniciar un tratamiento esteroideo.

En la TC de tórax, más sensible que la radiografía, se ponen de manifiesto los hallazgos de la radiografía de tórax junto con nódulos que, típicamente, adoptan una distribución pericisural y, en ocasiones, infiltrados alveolares. A pesar de su mayor sensibilidad, la clasificación en estadios se basa en la radiografía de tórax y es el **estadio I** la forma más frecuente de presentación.



**Figura 9.20.** Clasificación radiológica de la sarcoidosis.

## Función pulmonar

En **estadio II** o mayor aparecen alteraciones en el 40-70% de los pacientes, con datos típicos de un patrón restrictivo (disminución de la CV y CPT). Hay descenso de la DLCO (menos marcado que en la FPI). A veces, hay limitación al flujo aéreo y puede haber hiperreactividad bronquial.

La CV es el indicador más sensible en el curso de la enfermedad. La alteración funcional no se relaciona bien con la actividad de la enfermedad ni con la afectación radiológica (hay casos con infiltrados francos sin alteración funcional), pero sirve para decidir el inicio del tratamiento y valorar su respuesta.

## Estudios de laboratorio

En sangre periférica es posible encontrarse linfopenia, a veces eosinofilia, hipergammaglobulinemia por aumento de actividad de linfocitos B, y elevación de la VSG. Ya se ha comentado la posible presencia de hipercalcemia, con o sin hipercalcemia.

Se puede elevar la concentración de la enzima convertidora de angiotensina, aunque es poco sensible y específica y no es fiable para valorar actividad, ya que puede no aumentar en la enfermedad activa (por aumento en su degradación) y, sin embargo, estar aumentada en pacientes asintomáticos.

La **gammagrafía pulmonar** con galio 67 está alterada y muestra un patrón de captación del isótopo difuso, aunque no es específico de la sarcoidosis, por lo que no se emplea en la actualidad. En este momento, se utiliza más la PET, aunque su finalidad es únicamente identificar los órganos afectados por la enfermedad o los lugares potenciales para practicar una biopsia. Para evaluar la actividad se recurre a la progresión clínica, radiológica y funcional.

## Recuerda

- La elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es característica de sarcoidosis, pero no es patognomónica, no tiene valor diagnóstico ni tampoco como marcador de actividad.

El **lavado broncoalveolar** muestra incremento de linfocitos, sobre todo LTh, CD4, con lo que hay un aumento en la relación CD4/CD8 por encima de 3,5 ▶ **MIR 15-16, 143**. Tiene una sensibilidad en torno al 50% y una especificidad del 92% (no es patognomónico, debe acompañarse de clínica y radiología sugestivas). Puede ser de utilidad en casos en los que la biopsia no es posible. No predice el pronóstico de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento.

En la sarcoidosis hay deterioro de las reacciones de hipersensibilidad retardada cutánea (anergia cutánea). No obstante, históricamente se ha empleado el **test de Kveim-Siltzbach**, que consiste en la inyección intradérmica de un extracto de bazo con sarcoidosis para biopsiarlo transcurridas unas 4-6 semanas. Es positivo en el 70-80% de los pacientes con sarcoidosis. Desde la introducción de la biopsia transbronquial en el proceder diagnóstico de la sarcoidosis, no se realiza.

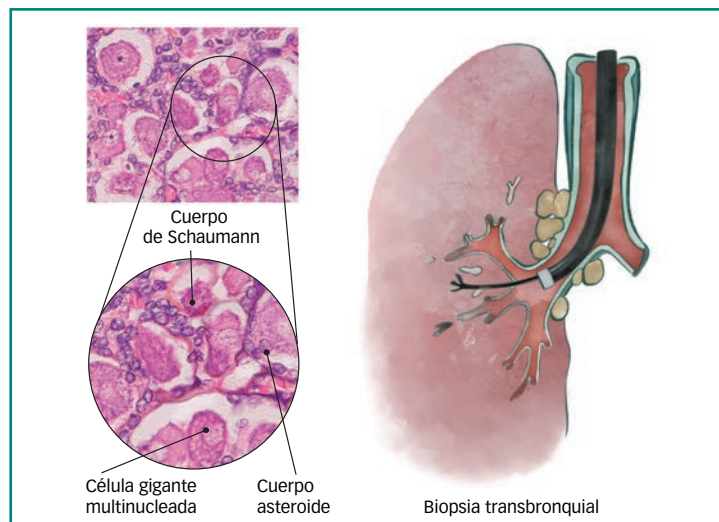
## Diagnóstico

El diagnóstico no está estandarizado y suele ser de exclusión. Se basa en tres pilares:

- Presentación clínico-radiológica.**
- Hallazgo de granulomas no caseificantes en el tejido afecto.**
- Exclusión de otras enfermedades granulomatosas** (infección por micobacterias u hongos, otras enfermedades intersticiales como neumonitis por hipersensibilidad o beriliosis, etc.) ▶ **MIR 13-14, 156**.

Es muy rentable la biopsia transbronquial, especialmente si existen lesiones parenquimatosas visibles radiológicamente (**Figura 9.21**).

Se puede utilizar también la punción transbronquial de ganglios hiliares o paratraqueales. Si fuera insuficiente, se tomaría biopsia por mediastinoscopia, en caso de que la afectación radiológica se localice en el mediastino, o videotoracoscopia si la afectación fundamental es en el parénquima. Raras veces es necesaria la biopsia pulmonar a cielo abierto.



**Figura 9.21.** Biopsia transbronquial en la sarcoidosis.

## Tratamiento

A mayor estadio radiológico, menor frecuencia de remisiones espontáneas.

Otras manifestaciones que se asocian a mal pronóstico son:

- La afectación del sistema nervioso (salvo la parálisis aislada del VII par).
- El lupus pernio.
- Los quistes óseos.
- La cardiopatía.
- La presencia de cálculos renales con hipercalcemia.

En general, los primeros 2 años tras el diagnóstico condicionan la evolución de la enfermedad. Aproximadamente, en un tercio de los casos se produce remisión espontánea en 1 o 2 años, otro tercio muestra progresión clínica y radiológica y el resto, permanecen estables.

Como existen remisiones espontáneas y el tratamiento con corticoides sistémicos puede no ser curativo y no está exento de efectos colaterales importantes, el problema fundamental es decidir cuándo se debe iniciar la terapia esteroidea. En general, hay que realizar tratamiento con corticoides en caso de afectación significativa de órganos críticos.

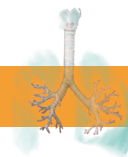
La sarcoidosis pulmonar se trata si hay infiltrados radiológicos (estadio II o mayor) acompañados de afectación funcional o clínica importantes. Si hay infiltrados radiológicos pero la afectación funcional y clínica es leve, se observa al paciente periódicamente ▶ **MIR 14-15, 115** y, si no remite o se evidencia progresión (clínica, radiológica o funcional) durante la observación, también se trata.

Además de la sarcoidosis pulmonar, en las situaciones mencionadas, precisa tratamiento la afectación grave cardíaca, ocular (uveítis), neurológica, cutánea difusa y la hipercalcemia o hipercalcemia persistente (**Tabla 9.9**).

|                                  |                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SARCOIDOSIS TORÁCICA</b>      | Estadio radiológico II o mayor, junto con síntomas o alteración funcional importantes                                                                                                                                         |
| <b>SARCOIDOSIS EXTRATORÁCICA</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación cardíaca</li> <li>Afectación ocular (uveítis)</li> <li>Afectación del SNC</li> <li>Afectación cutánea extensa</li> <li>Hipercalcemia o hipercalcemia persistente</li> </ul> |

**Tabla 9.9.** Indicaciones de tratamiento en la sarcoidosis.





En caso de mala respuesta a corticoides existen otras alternativas terapéuticas:

- Para la afectación cutánea (**Figura 9.22**) son útiles la hidroxicloroquina o la minociclina.
- En la afectación pulmonar o sistémica se pueden asociar inmunosupresores (el metotrexato es el mas empleado).
- La leflunomida se puede usar si el metotrexato no es efectivo o si se desarrollan efectos adversos.

En casos de enfermedad crónica se han ensayado los fármacos anti-TNF, como el infliximab y el adalimumab.

Si a pesar de estas medidas continuara la progresión de la enfermedad, se podrían utilizar otros inmunosupresores como el micofenolato, la ciclofosfamida o el rituximab, aunque no se dispone de suficientes estudios con el uso de estos fármacos para la sarcoidosis.



**Figura 9.22.** Sarcoidosis cutánea.

## Casos clínicos

Paciente de 65 años, fumador de 25 paquetes/año, de profesión ingeniero, sin antecedentes de interés. Presenta disnea de esfuerzo progresiva y tos seca desde hace 1 año. La exploración revela acropaquias y estertores crepitantes, bilaterales y persistentes. La radiografía de tórax muestra imágenes reticulonodulillares basales y simétricas, con reducción de los campos pulmonares. La exploración funcional pulmonar únicamente indica: capacidad de difusión (DLCO), 43% referencia;  $\text{SatO}_2$ , 94%, en reposo y 72%, al esfuerzo. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 2) Bronquiolitis obliterativa con neumonía organizada.
- 3) Alveolitis alérgica extrínseca.
- 4) Fibrosis pulmonar idiopática.

RC: 4

Un paciente de 59 años, sin antecedentes de interés, no fumador, consulta por tos seca y disnea de 6 meses de evolución. En la exploración física se auscultan crepitantes en la mitad inferior de ambos hemitórax y se objetivan acropaquias. Su radiografía de tórax posteroanterior se muestra a continuación (imagen vinculada). De los siguientes resultados de pruebas complementarias, ¿cuál sería el menos relacionado con el diagnóstico de este paciente?



- 1) Elevación de la enzima convertidora de angiotensina sérica.
- 2) Lavado broncoalveolar con una cifra elevada de neutrófilos.
- 3) Estudio funcional respiratorio con CVF 65%,  $\text{FEV}_1$  71%, cociente  $\text{FEV}_1 / \text{FVC}$  0,89 y DLCO 52%.
- 4) Desaturación al esfuerzo.

RC: 1

Hombre de 56 años, evaluado porque en una radiografía de tórax realizada para un estudio preoperatorio de hernia inguinal, aparece un patrón intersticial reticular en bases pulmonares y placas pleurales calcificadas en diafragma. ¿Cuál considera usted que es el dato a conocer?

- 1) Indagar antecedentes de tuberculosis.
- 2) Interrogar sobre la existencia de animales domésticos.
- 3) Valorar cuidadosamente historia de tabaquismo.
- 4) Interrogar sobre la historia laboral.

RC: 4

Un hombre de 50 años acude al médico con asma, febrícula, astenia de 2 meses de evolución e infiltrados en la radiografía de tórax que son bilaterales, de tipo alveolar y situados periféricamente junto a las axilas. Las únicas alteraciones analíticas son una cifra de 15% de eosinófilos y una VSG de 100 mm a la primera hora. El diagnóstico más probable, de entre los siguientes, es:

- 1) Granulomatosis de Wegener.
- 2) Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- 3) Neumonía eosinófila crónica.
- 4) Síndrome de Löeffler.

RC: 3

Un hombre de 50 años acude al médico con asma, febrícula, astenia de 2 meses de evolución e infiltrados en la radiografía de tórax que son bilaterales, de tipo alveolar y situados periféricamente junto a las axilas. Las únicas alteraciones analíticas son una cifra de 15% de eosinófilos y una VSG de 100 mm a la primera hora. El diagnóstico más probable, de entre los siguientes, es:

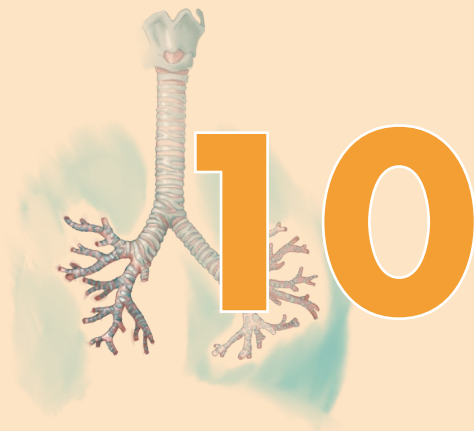
- 1) Granulomatosis de Wegener.
- 2) Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- 3) Neumonía eosinófila crónica.
- 4) Síndrome de Löeffler.

RC: 3

Mujer de 21 años, no fumadora, que consulta por tos seca, febrícula, artralgias y lesiones cutáneas sugerentes de eritema nudoso. La radiografía de tórax muestra adenopatías hiliares bilaterales y en región paratraqueal derecha. La fibrobroncoscopia evidencia inflamación difusa de la mucosa bronquial y el lavado broncoalveolar una linfocitosis del 32% con cociente linfocitos T4 (colaboradores)/T8 (supresores) superior a 3,5. ¿Cuál es, entre los siguientes, el diagnóstico más probable y la actitud a seguir?

- 1) Linfoma pulmonar y debe tratarse con MOPP.
- 2) Tuberculosis pulmonar, por lo que hay que iniciar tratamiento tuberculostático inmediato, a la espera del resultado del cultivo de Löwenstein.
- 3) Alveolitis alérgica extrínseca, lo que obliga a obtener una muestra de tejido pulmonar para descartarla.
- 4) Sarcoidosis en estadio I, no siendo necesario iniciar tratamiento de su enfermedad respiratoria.

RC: 4



# Enfermedades vasculares pulmonares

## Orientación MIR

Es importante conocer las causas y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La enfermedad tromboembólica venosa es un tema importante. Las preguntas adoptan con frecuencia la forma de caso clínico, que conlleva conocer bien los aspectos diagnósticos y terapéuticos.

## Preguntas MIR

- |                                    |                                 |                                  |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| ► MIR 23-24, 202                   | ► MIR 18-19, 155                | ► MIR 15-16, 126                 |
| ► MIR 22-23, 129                   | ► MIR 17-18, 18; MIR 17-18, 45; | ► MIR 14-15, 228                 |
| ► MIR 21-22, 14                    | MIR 17-18, 73-CD                | ► MIR 13-14, 123; MIR 13-14, 142 |
| ► MIR 19-20, 27; MIR 19-20, 158-RM | ► MIR 16-17, 25                 | ► MIR 12-13, 95                  |

## Conceptos clave

- ⊙ La anticoagulación se recomienda solo en hipertensión arterial pulmonar del grupo 4.
- ⊙ Los pacientes que tienen un test de vasoreactividad positivo (un 10%) cuentan con mejor pronóstico y se benefician de tratamiento con calcioantagonistas.
- ⊙ Los pacientes que no responden a calcioantagonistas, o que tienen un test de vasoreactividad negativo, deben recibir una combinación de, al menos, 2 vasodilatadores.
- ⊙ Para los pacientes en clase funcional III/IV que no responden a tratamiento médico, se debe acudir al trasplante pulmonar.
- ⊙ El origen de los trombos es, en el 90% de los casos, el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores. El factor de riesgo más frecuente es el antecedente de un episodio tromboembólico.
- ⊙ La trombosis venosa profunda cursa de forma asintomática en la mitad de los casos.
- ⊙ La disnea, habitualmente súbita, es el síntoma de presentación más frecuente.
- ⊙ La probabilidad clínica (según la escala de Wells) condiciona la actitud diagnóstica.
- ⊙ El dímero D es una prueba sensible pero muy poco específica, por tanto, con un alto valor predictivo negativo.
- ⊙ La heparina es el tratamiento de elección. Ante una alta sospecha clínica se debe iniciar la anticoagulación sin esperar a la confirmación diagnóstica.
- ⊙ En caso de contraindicación absoluta de anticoagulación, el tratamiento de elección es el filtro de cava.
- ⊙ En caso de TEP con inestabilidad hemodinámica, el tratamiento de elección es la fibrinólisis, además de la anticoagulación.

## 10.1. Hipertensión pulmonar

La **hipertensión pulmonar (HP)** se define como la **elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm)** por encima de 20 mmHg en reposo. Otros parámetros importantes en el circuito vascular pulmonar son:

- **Presión de enclavamiento** o presión capilar pulmonar (PCP), que es un reflejo de la presión existente en la aurícula izquierda, cuyo valor normal es  $\leq 15$  mmHg.
- **Resistencia vascular pulmonar (RVP)**, cuyo valor normal es  $\leq 2$  unidades Wood.

La clasificación actual (Tabla 10.1), se basa en la causa de la HP.

Fisiopatológicamente se distinguen tres tipos de HP ► MIR 17-18, 73-CD :

- **Precapilar:** cursa con PCP normal y RVP elevada (grupos 1, 3, 4 y algunos casos del grupo 5).
- **Poscapilar:** cursa con PCP elevada y RVP normal (grupo 2 y algunos casos del grupo 5). Es la más frecuente.
- **Mixta o combinada:** cursa con PCP elevada y RVP elevada (algunos casos de grupo 5 y, excepcionalmente, algunos del grupo 2). Es la más infrecuente.

El **cor pulmonale** se define como un aumento de tamaño del ventrículo derecho secundario a enfermedades pulmonares, del tórax o de la circulación pulmonar, que puede ir acompañado de insuficiencia ventricular derecha. La gravedad del cor pulmonale viene dada por el grado de aumento de poscarga ventricular derecha, es decir, de la presión arterial pulmonar. Más de la mitad de los pacientes de EPOC padecen *cor pulmonale*.

Los pacientes con hipertensión pulmonar exhiben unas características histológicas comunes, como hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, trombos recanalizados y lesiones plexiformes. Los fenómenos que llevan a un aumento en la presión pulmonar incluyen vasoconstricción, proliferación vascular, trombosis e inflamación.

Se han identificado diferentes **anomalías moleculares y genéticas** relacionadas con el desarrollo de hipertensión pulmonar; entre ellas, el descenso en la expresión de los canales de potasio regulados por voltaje, mutaciones en el gen del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (*BMPR2*), en los genes *BMPR1B* y *SMAD9*, miembros de la familia del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (*TGF $\beta$* ) y el miembro 3 de la subfamilia del canal de potasio K (*KCNK3*). En la forma familiar de enfermedad venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar se han identificado mutaciones del factor de iniciación de la traducción alfa cinasa 4 (*EIF2AK4*).

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GRUPO 1<br>HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopática</li> <li>• Hereditaria</li> <li>• Secundaria a drogas o tóxicos</li> <li>• Asociada a: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades del tejido conjuntivo</li> <li>- Hipertensión portal</li> <li>- Infección por VIH</li> <li>- Cortocircuito izquierda-derecha congénito</li> <li>- Esquistosomiasis</li> </ul> </li> <li>• Afectación capilar o venosa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar</li> <li>- Idiopática</li> <li>- Familiar</li> <li>- Inducida por drogas, toxinas o radiación</li> <li>- Asociada a conectivopatía o infección por VIH</li> </ul> </li> <li>• Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</li> </ul> |
| GRUPO 2<br>HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDADES DEL CORAZÓN IZQUIERDO             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvulopatías, insuficiencia cardíaca</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| GRUPO 3<br>HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDADES PULMONARES CRÓNICAS Y/O HIPOXEMIA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPOC</li> <li>• Enfermedades intersticiales</li> <li>• Síndromes de hipoventilación alveolar</li> <li>• Síndrome de apnea del sueño</li> <li>• Altitud</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GRUPO 4<br>HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolia</li> <li>• Otras obstrucciones de arterias pulmonares <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores (angiosarcoma, otros tumores intravasculares)</li> <li>- Arteritis</li> <li>- Estenosis congénita de arterias pulmonares</li> <li>- Parásitos (hidatidosis)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| GRUPO 5<br>MISCELÁNEA                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, esplenectomía, trastornos mieloproliferativos</li> <li>• Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis</li> <li>• Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de colágeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos</li> <li>• Otros: mediastinitis fibrosante, microangiopatía trombótica tumoral, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabla 10.1. Clasificación de la hipertensión pulmonar ► MIR 19-20, 158-RM.



## ■ Fisiopatología

La respuesta inicial normal del ventrículo derecho frente al aumento de la resistencia vascular pulmonar consiste en aumentar la presión de la arteria pulmonar para mantener el gasto cardíaco. Conforme la enfermedad progresa, las resistencias pulmonares se hacen fijas y la hipertensión pulmonar se mantiene, aunque se elimine la causa.

La capacidad del ventrículo derecho para adaptarse al aumento de la resistencia vascular pulmonar depende de diversos factores, como la edad (en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido la circulación pulmonar es capaz de admitir aumentos importantes de la resistencia vascular pulmonar con mínimos aumentos de la presión pulmonar) o la rapidez con que se instaura la HP; así, en un TEP agudo se puede producir fracaso del ventrículo derecho y *shock* cardiogénico, mientras que en el tromboembolismo crónico una sobrecarga del ventrículo derecho de la misma magnitud solo provoca disnea de esfuerzo.

La insuficiencia cardíaca derecha aparece cuando el flujo coronario derecho es incapaz de satisfacer la demanda de un ventrículo derecho hipertrófico. En esta situación, el gasto cardíaco disminuye y el pronóstico empeora.

## ■ Hipertensión arterial pulmonar idiopática

Es una enfermedad caracterizada por la **elevación mantenida de la presión arterial pulmonar** sin una causa demostrable. Hasta un 20% de los casos sufren una forma hereditaria de la enfermedad. El gen causante es, en la mayoría de los casos, el que codifica el *BMPR2*, miembro de la superfamilia del factor transformante del crecimiento  $\beta$  (*TGF $\beta$* ), que es un conjunto de proteínas multifuncionales. También se han documentado mutaciones en el gen de la cinasa *activina-like 1* en pacientes con HP y con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Los criterios diagnósticos incluyen una **elevación de la presión media de la arteria pulmonar en reposo**, excluidas la enfermedad valvular cardíaca izquierda, la enfermedad miocárdica, el *shunt* intracardíaco y cualquier enfermedad respiratoria, del tejido conjuntivo o tromboembólica crónica clínicamente relevante. La hipertensión portal, la infección por VIH, la inhalación de cocaína, los fármacos anorexígenos y el aceite de colza desnaturalizado pueden provocar una enfermedad similar a la hipertensión pulmonar idiopática.

El aumento en la presión pulmonar es consecuencia de fenómenos de vasoconstricción, proliferación vascular, fibrosis de la íntima e inflamación.

## ■ Epidemiología

La prevalencia es de 97 casos por millón de habitantes. Predomina en mujeres jóvenes. La forma venooclusiva es predominante en la infancia, y cuando aparece en personas adultas, es algo más frecuente en varones.

## ■ Anatomía patológica

Hay lesiones en las arterias musculares pequeñas y arteriolas pulmonares. La alteración patológica más temprana es la **hipertrofia de la media**, lo

que indica que debe haber un estímulo que produzca vasoconstricción y proliferación del músculo liso. La lesión histológica clásicamente asociada con la enfermedad es la **arteriopatía pulmonar plexogénica**, en la que hay hipertrofia de la media, fibrosis laminar concéntrica de la íntima y lesiones plexiformes, y que puede asociar arteriopatía trombótica, que consiste en hipertrofia de la media, fibrosis excéntrica de la íntima y signos dispersos de trombos antiguos recanalizados que aparecen como membranas fibrosas.

La forma plexogénica no es patognomónica, pues se ha encontrado en la hipertensión pulmonar de causa conocida (cirrosis hepática, enfermedades colagenovasculares y cardiopatías congénitas).

La enfermedad venooclusiva pulmonar se describió como otra forma de hipertensión arterial pulmonar (el 10% de los casos). Se caracteriza por una obstrucción de venas y vénulas pulmonares por fibrosis de la íntima y septos fibrosos intravasculares que sugieren trombos recanalizados. A veces, las lesiones también afectan al lecho arteriolar.

La hemangiomatosis capilar pulmonar es otra forma de hipertensión arterial pulmonar que consiste en la proliferación de vasos dilatados de paredes muy finas en el intersticio alveolar con tendencia a la rotura y hemoptisis. Es excepcional.

## ■ Clínica

Los **síntomas** iniciales son **muy sutiles**, por lo que el diagnóstico se demora una media de 2 años. La disnea progresiva es el síntoma más común. Su gravedad no se correlaciona con la elevación de la presión arterial pulmonar. La fatiga y la debilidad son frecuentes por deterioro del gasto cardíaco. El dolor torácico subesternal es común y parece relacionado con la insuficiencia coronaria ante el aumento de las necesidades del ventrículo derecho y con la hipoxemia. Posible síncope por disminución del gasto cardíaco. A veces, hay hemoptisis por rotura de aneurismas por la alta presión en la arteria pulmonar.

Cuando la enfermedad es leve, puede no haber anomalías exploratorias, pero al progresar son evidentes los signos de HP y disminución del gasto cardíaco.

La **radiografía de tórax** revela protrusión de la arteria pulmonar principal y aumento en la anchura de la rama descendente de la arteria pulmonar derecha, oligohemia periférica y cardiomegalia. En la enfermedad venooclusiva, además, se aprecian líneas B de Kerley en ausencia de otros datos de insuficiencia del ventrículo izquierdo.

Funcionalmente, suele haber un patrón restrictivo leve. La difusión suele disminuir en un grado leve o moderado. La  $\text{PaO}_2$  suele estar disminuida y la  $\text{PaCO}_2$  puede ser baja. Existe correlación entre la distancia recorrida con el test de la marcha de 6 min y la gravedad, por lo que es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

El electrocardiograma en fases avanzadas muestra hipertrofia de ventrículo y aurícula derechos. La ecocardiografía es útil para estimar la HP y para descartar causas secundarias, así como para evidenciar la sobrecarga ventricular derecha con abombamiento del tabique hacia ventrículo izquierdo, lo que origina su disfunción diastólica. La gammagrafía de perfusión es nor-



mal o tiene alteraciones de baja probabilidad de TEP, lo que la diferencia del TEP crónico. Algunos autores sugieren que un patrón de perfusión irregular de modo difuso, no segmentario, puede indicar enfermedad pulmonar venooclusiva. La arteriografía pulmonar se emplea, si la gammagrafía de perfusión no es concluyente, para descartar un TEP crónico.

Es necesario el **estudio hemodinámico** con cateterismo cardíaco derecho, para descartar causas secundarias y para demostrar aumento en la PAPm.

Se debe realizar el **test de vasorreactividad** con una sustancia vasodilatadora (adenosina o prostaciclina IV, u óxido nítrico inhalado), que tiene valor pronóstico y guía la terapéutica (es positivo en el 10% de los pacientes y se asocia con un mejor pronóstico). Para considerar positivo este test deben cumplirse los tres criterios que se muestran en la **Tabla 10.2**.

La presión de enclavamiento capilar pulmonar es normal incluso en la enfermedad venooclusiva, dada la naturaleza irregular del proceso, hasta estadios avanzados, en los que aumenta por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Si está elevada inicialmente, hay que descartar enfermedades del corazón izquierdo (grupo 2), que cursan con la forma poscapilar de la enfermedad. No se requiere biopsia pulmonar para el diagnóstico.

#### TEST DE VASORREACTIVIDAD

- Descenso en la PAPm  $\geq 10$  mmHg
- PAPm final  $\leq 40$  mmHg
- No disminución del gasto cardíaco

**Tabla 10.2.** Criterios de positividad del test de vasorreactividad.

## Tratamiento

Es una **enfermedad progresiva** para la que **no hay curación**. La supervivencia media era de 2,5 años, pero con los nuevos medios de tratamiento

parece mayor (si responde a bloqueantes de los canales de calcio, se consigue una supervivencia a los 5 años del 95%). La muerte suele ser por progresivo fallo cardíaco derecho y, a veces, por muerte súbita.

El tratamiento depende del resultado del test de vasorreactividad y de la estratificación de riesgo del paciente. El tratamiento se esquematiza en la **Figura 10.1**. La estratificación del riesgo se muestra en la **Tabla 10.3**.

|                               | BAJO  | INTERMEDIO | ALTO   |
|-------------------------------|-------|------------|--------|
| <b>Clase funcional (OMS)*</b> | I     | II-III     | IV     |
| <b>Distancia TM6M (m)</b>     | > 440 | 165-440    | < 165  |
| <b>BNP (ng/L)</b>             | < 50  | 50-800     | > 800  |
| <b>NT-proBNP (ng/L)</b>       | < 300 | 300-1100   | > 1100 |

\* Clase I: El paciente no tiene limitación de la actividad física especialmente por disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase II: El paciente presenta limitación de la actividad física: no tiene síntomas en reposo, pero la actividad física normal provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

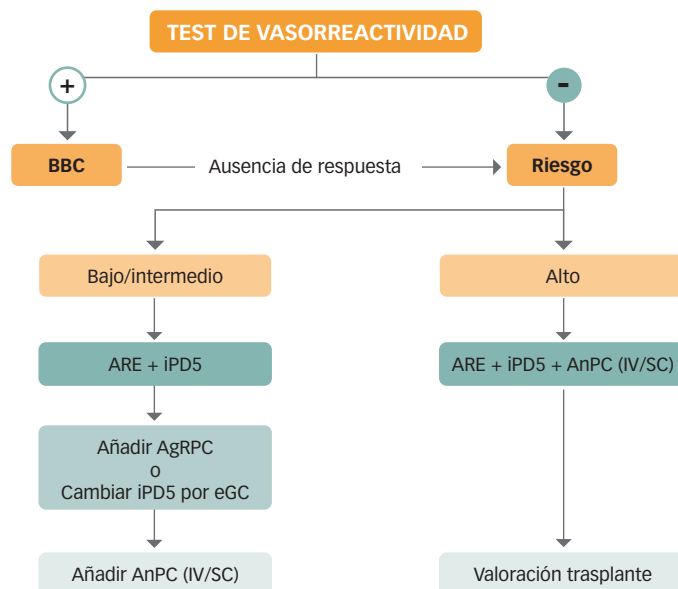
Clase III: El paciente presenta moderada limitación de la actividad física: no tiene síntomas en reposo, pero la mínima actividad física provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase IV: El paciente es incapaz de realizar cualquier actividad física y puede presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha en reposo. La disnea y la fatiga pueden estar presentes en reposo y aumentan con cualquier esfuerzo.

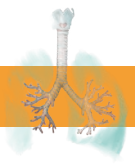
**Tabla 10.3.** Estratificación del riesgo.

## Bloqueantes de los canales del calcio (BCC)

Se usan a largo plazo si en el estudio hemodinámico inicial se obtiene respuesta positiva en el test de vasorreactividad. Los fármacos más empleados son nifedipino y diltiazem. Un 50% de los pacientes respondedores en el test de vasorreactividad mejoran o se estabilizan a largo plazo.



**Figura 10.1.** Tratamiento de la hipertensión pulmonar.



## Análogos de prostaciclina (AnPC)

Epoprostenol se emplea en infusión endovenosa continua en los pacientes con test de vasorreactividad negativo en clase funcional III/IV, así como en los que fue positivo, pero la mejoría no se mantiene a largo plazo y están en clase funcional III/IV. Los efectos adversos incluyen diarrea, sofocos y dolor facial. También se usa como puente al trasplante. Existen otros análogos de prostaciclina, como teprostinil (vía subcutánea), iloprost (vía inhalada) y beraprost (vía oral). Recientemente, se ha empleado con éxito el teprostinil por vía inhalada en la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares intersticiales.

Selexipag es un agonista selectivo del receptor de la prostaciclina (AgRPC) eficaz por vía oral.

## Antagonistas de receptores de endotelina-1 (ARE)

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor endógeno que estimula la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular, implicado en la patología de la HP. Fármacos de este grupo son bosentan, ambrisentan y macitentan.

## Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (iPD5)

La fosfodiesterasa 5 es la enzima que degrada el GMP cíclico (GMPc), el mediador por el que el óxido nítrico provoca vasodilatación. Sildenafil, vardenafil y tadalafil son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5. No se deben asociar a los nitratos.

## Estimulantes de guanilato ciclasa (eGC)

Recientemente, se ha ensayado con buenos resultados riociguat, fármaco que aumenta la concentración de GMPc al estimular el guanilato ciclasa. Está contraindicado su empleo conjunto con los inhibidores de fosfodiesterasa 5 por el riesgo de hipotensión **MIR 17-18, 45**.

## Anticoagulantes

Aunque tradicionalmente se recomendaba anticoagulación en todos los casos de hipertensión arterial pulmonar (grupo 1), la evidencia disponible actual no permite seguir manteniendo esa recomendación, por lo que en la actualidad se aconseja anticoagulación tan solo en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4).

## Septostomía auricular con balón

La creación de un cortocircuito derecha-izquierda puede descomprimir las cavidades cardíacas derechas, aumentar la precarga del ventrículo izquierdo y aumentar así el gasto cardíaco. Pueden beneficiarse de ella los pacientes en clase funcional IV con insuficiencia cardíaca derecha refractaria al tratamiento médico o con síncope de repetición, siempre que tengan una presión arterial diastólica menor de 20 mmHg y una saturación arterial de O<sub>2</sub> en reposo > 85%. En estos pacientes, a pesar de la desaturación que se produce, aumenta el transporte de O<sub>2</sub> a los tejidos debido al aumento del gasto cardíaco.

## Trasplante pulmonar

Se indica en los pacientes que, aún con tratamiento médico completo, siguen con insuficiencia cardíaca derecha en clase funcional III/IV. La técnica de elección es el trasplante bipulmonar, salvo que exista disfunción irreversible del ventrículo derecho, en cuyo caso se debe indicar trasplante cardiopulmonar. No se ha descrito la recidiva.

## Otras medidas

Los pacientes no deben realizar actividades que requieran gran esfuerzo físico, por aumentar esta la presión arterial pulmonar. El embarazo es mal tolerado y los anticonceptivos orales pueden exacerbar la enfermedad. Los diuréticos son útiles si hay ascitis y edemas. La digoxina no ha demostrado ningún efecto beneficioso. El oxígeno puede mejorar la clínica en los pacientes con insuficiencia respiratoria.

## ■ Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4)

Se produce como consecuencia del **remodelado obstructivo de la circulación pulmonar** si tras un TEP no se restablece por completo el flujo vascular pulmonar. Se ha descrito una incidencia que oscila entre el 0,1 y el 9%, y solo la mitad tienen antecedentes de enfermedad tromboembólica.

La clínica es similar a la de la hipertensión pulmonar primaria. El diagnóstico se sospecha al encontrar una gammagrafía pulmonar de perfusión con defectos de alta probabilidad para TEP o defectos de repleción en la angio-TC. El diagnóstico se confirma por arteriografía.

El tratamiento de elección es la **tromboendarterectomía** en pacientes con trombos centrales en clase funcional III/IV. La mortalidad de la técnica en la actualidad se sitúa por debajo del 5% en centros con experiencia. Todos los pacientes deben recibir anticoagulación indefinida. La fibrinólisis no es eficaz. Los pacientes no operables por comorbilidad se pueden beneficiar de dilatación de arterias pulmonares con balón. Los medicamentos aprobados en esta situación son riociguat y treprostinil SC.

## ■ Grupos 2, 3 y 5

El tratamiento de la HP en estos grupos es la optimización del tratamiento de la enfermedad de base. Se están evaluando los vasodilatadores, pero todavía están en fase de ensayos clínicos.

## 10.2. Enfermedad tromboembólica venosa

La **enfermedad tromboembólica venosa** (ETV) representa un espectro de **enfermedades que engloban tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP)**, que comparten los mismos factores predisponentes.

El **tromboembolismo pulmonar** consiste en el **enclavamiento en la circulación pulmonar de un trombo** que se ha formado en alguna parte de la circulación venosa. En un 90-95% de los casos, el trombo proviene de una TVP proximal de miembros inferiores, a menudo asintomática.

Cuando una TVP proximal no es tratada, ocurre TEP clínicamente significativo en un tercio de los pacientes, mientras que otro tercio tienen embolismo subclínico. En el 70% de los pacientes con TEP se diagnostica una TVP si se emplean métodos sensibles. Otros orígenes de émbolos más infrecuentes son las venas pélvicas, las extremidades superiores y las cavidades cardíacas derechas.

Se calcula que la ETV afecta a 1/1.000 pacientes, aunque se cree que la incidencia real es superior. En España, en el año 2010, se produjeron 22.250 casos de TEP, con una mortalidad del 8,9%. La recidiva es frecuente, tres veces más si el evento inicial fue un TEP comparado con TVP.

Es la tercera causa de mortalidad vascular, después de la cardiopatía isquémica y del ictus.

## Factores de riesgo

Aunque la ETV puede aparecer en **pacientes sin factores de riesgo**, normalmente es posible identificar más de uno. En un registro internacional reciente solo el 20% de los casos se consideró TEP idiopático (sin factores de riesgo).

Los **factores de riesgo** más frecuentes en el embolismo pulmonar son: historia de ETV previa, inmovilización, antecedentes de cirugía en los últimos 3 meses, máxima en las 2 primeras semanas (cirugía abdominal, pélvica y fundamentalmente ortopédica mayor), accidente cerebrovascular reciente y neoplasias o tratamiento quimioterápico.

Otros factores de riesgo serían la obesidad, el tabaquismo, los anticonceptivos orales (causa más frecuente de ETV en las mujeres en edad fértil) o tratamiento hormonal sustitutivo, el embarazo, los viajes en avión de largo recorrido, el síndrome antifosfolípido (etiología adquirida más habitual), la hiperhomocisteinemia y algunas enfermedades crónicas como policitemia vera, HTA o EPOC. ▶ MIR 15-16, 126.

Dada la importancia que tienen los factores de riesgo a la hora de decidir la duración de la anticoagulación, actualmente **se clasifican según el riesgo de recidiva** de la ETV a largo plazo (Tabla 10.4).

El **factor V de Leiden**, que condiciona resistencia a la proteína C activada, es el estado de hipercoagulabilidad hereditario más frecuente en el TEP, seguido de las mutaciones del gen de la protrombina, si bien en estado heterocigoto estas alteraciones no suponen un aumento significativo del riesgo trombótico. Los factores genéticos solo justifican una quinta parte de los casos de TEP y la mayoría de los pacientes con factores genéticos nunca desarrollarán ETV. Está indicada su búsqueda en pacientes que presenten ETV sin factores de riesgo por debajo de los 50 años, sobre todo si existe historia familiar.

La **trombofilia** es un término que se utiliza para las situaciones de hipercoagulabilidad, tanto hereditarios como adquiridos (fundamentalmente, el síndrome antifosfolípido). Ante TEP sin factores de riesgo, o idiopático, también hay que pensar en cáncer oculto.

*Recuerda*

- La resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden) es la trombofilia hereditaria más frecuente.

## Fisiopatología

Cuando un trombo migra desde su lugar de formación alcanza la circulación pulmonar o, paradójicamente, la circulación sistémica a través de un foramen oval permeable.

Aunque los **trombos proximales** son la causa más frecuente de TEP, los de la pantorrilla, que por su tamaño no suelen provocar TEP significativos, son la causa más habitual de embolia paradójica pues, precisamente debido a su tamaño, es más fácil que atraviesen un pequeño defecto en el tabique interauricular.

Los trombos de los miembros superiores son cada vez más frecuentes dado el creciente uso de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral o quimioterapia, aunque rara vez originan TEP.

| RIESGO ESTIMADO DE RECURRENCIA | CATEGORÍA DEL FACTOR DE RIESGO                                | EJEMPLOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bajo<br>(< 3% anual)           | Factores transitorios o reversibles de alto riesgo trombótico | Cirugía con anestesia >30 min<br>Reposo en hospital por enfermedad aguda o crónica agudizada > 3 días<br>Traumatismo con fracturas                                                                                                                                                                                       |
| Intermedio<br>(3-8% anual)     | Factores transitorios o reversibles de bajo riesgo trombótico | Cirugía menor (anestesia < 30 min)<br>Reposo en hospital por enfermedad aguda o crónica agudizada < 3 días<br>Estrogenoterapia/anticoncepción Embarazo/puerperio<br>Reposo domiciliario por enfermedad aguda > 3 días<br>Traumatismo de miembros inferiores (sin fractura) con reposo > 3 días<br>Viajes largos en avión |
|                                | Factores de riesgo persistentes no malignos                   | Enfermedad autoinmune activa Enfermedad inflamatoria intestinal                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                | Sin factor de riesgo conocido                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Alto<br>(> 8% anual)           |                                                               | Cáncer activo<br>ETV previa sin factor de riesgo conocido Síndrome antifosfolípido                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabla 10.4. Clasificación de factores de riesgo de enfermedad tromboembólica según el riesgo de recurrencia a largo plazo.



Durante el **episodio agudo**, se pueden apreciar las siguientes alteraciones fisiopatológicas:

- **Alteración del intercambio gaseoso** por aumento del espacio muerto fisiológico (aparece una zona que está siendo ventilada pero no perfundida), por desequilibrio V/Q en el pulmón no obstruido (recibe más perfusión que ventilación) y por *shunt* derecha a izquierda, que puede ocurrir a nivel intrapulmonar o intracardiaco, en caso de foramen ovale permeable por aumento de la presión pulmonar.
- **Hiperventilación alveolar** por estímulo reflejo nervioso.
- **Aumento de la resistencia al flujo aéreo** por broncoconstricción de las vías aéreas distales al bronquio del vaso obstruido.
- **Disminución de la distensibilidad pulmonar** por edema, hemorragia o pérdida de surfactante.
- **Incremento de la resistencia vascular pulmonar** por obstrucción vascular o liberación de agentes neurohumorales, como la serotonina o el tromboxano A2 por las plaquetas.
- **Disfunción ventricular derecha.** El fracaso ventricular derecho es la causa de muerte más habitual tras un TEP. A medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar, crece la tensión en el ventrículo derecho, que lleva a dilatación y mayor disfunción ventricular. La dilatación del ventrículo derecho, mediante el abombamiento del septo interventricular, compromete el llenado ventricular izquierdo, con aparición de síntomas de bajo gasto. Además, la tensión sobre el ventrículo derecho puede dificultar el flujo en la arteria coronaria derecha y provocar isquemia o infarto de este ventrículo.

### Recuerda

- El aumento del espacio muerto fisiológico es el evento inicial que provoca finalmente desequilibrio V/Q.

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico es difícil debido a lo inespecífico de la clínica. El síntoma más frecuente de TVP es el dolor de pantorrilla, y de TEP lo es la disnea, por lo general de inicio brusco con empeoramiento progresivo. Lo primero que se debe hacer es determinar la probabilidad clínica, pues de ello depende la actitud diagnóstica.

En la **Tabla 10.5** se muestra la escala más común para evaluar la probabilidad clínica. Dada la gravedad del proceso, un grado de sospecha clínica medio o alto basta para indicar tratamiento anticoagulante ▶ **MIR 17-18, 18**.

| SISTEMA WELLS                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| Síntomas o signos de trombosis profunda                          | 3   |
| Diagnóstico alternativo menos probable                           | 3   |
| Frecuencia cardíaca > 100 lpm                                    | 1,5 |
| Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas                | 1,5 |
| Episodio de tromboembolismo pulmonar o trombosis profunda previa | 1,5 |
| Hemoptisis                                                       | 1   |
| Cáncer                                                           | 1   |
| 0-1 puntos: probabilidad baja                                    |     |
| 2-6 puntos: probabilidad intermedia                              |     |
| ≥ 7 puntos: probabilidad alta                                    |     |

**Tabla 10.5.** Sistema Wells de estimación de probabilidad clínica.

## Clínica

La TVP produce dolor en la pantorrilla de inicio insidioso que tiende a empeorar con el tiempo y se acompaña a la exploración de palpación dolorosa.

La TVP masiva es más fácil de reconocer porque el paciente presenta edema de muslo con palpación dolorosa en la zona inguinal y sobre la vena femoral común. Si todo el miembro está edematoso, el diagnóstico de TVP es improbable y se debe sospechar agudización de síndrome posflebitico. La TVP de miembros superiores puede producir empastamiento de la fosa supraclavicular, aumento de diámetro del miembro o circulación colateral en la región anterior del tórax.

El embolismo pulmonar debe considerarse ante la aparición de una disnea generalmente súbita, un síncope o una hipotensión brusca de causas no aclaradas ▶ **MIR 16-17, 25; MIR 14-15, 228**.

La **disnea**, en primer lugar, seguida del **dolor pleurítico** son los síntomas más frecuentes. Los síntomas menos habituales son la hemoptisis, la opresión torácica o el broncoespasmo. La **taquicardia** y la **taquipnea** son los signos más constantes.

Generalmente, la presencia de disnea grave, hipotensión, síncope o cianosis indican un TEP con compromiso hemodinámico, en tanto que el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis sugieren un pequeño embolismo periférico que se acompaña de infarto pulmonar.

### Recuerda

- La disnea, generalmente súbita, es el síntoma de presentación más frecuente en el TEP.

## ● Electrocardiograma

Las alteraciones más comunes son la taquicardia sinusal y las anomalías inespecíficas del ST-T de V1 a V4. A veces hay signos de sobrecarga derecha, como el patrón "SI, QIII, TIII" (S en la derivación I, Q y T invertida en la III), "*p pulmonale*", desviación del eje a la derecha o bloqueo de rama derecha ▶ **MIR 19-20, 27**.

## ● Radiografía simple de tórax

Una placa normal o con escasas alteraciones aumenta la sospecha de TEP, aunque lo habitual es que existan anomalías. De estas, las más frecuentes son: elevación del hemidiafragma, atelectasias, anomalías parenquimatosas pulmonares y derrame pleural escaso y serohemático.

Otros signos menos habituales son: atelectasias laminares, signo de Westermack (oligohemia focal que produce una hipertransparencia pulmonar), signo de Palla (dilatación de la arteria lobar inferior derecha) y joroba de Hampton (condensación parenquimatosa triangular de base pleural, que suele relacionarse con infarto pulmonar y asocia con frecuencia derrame pleural de pequeña cuantía [**Figura 10.2**]).

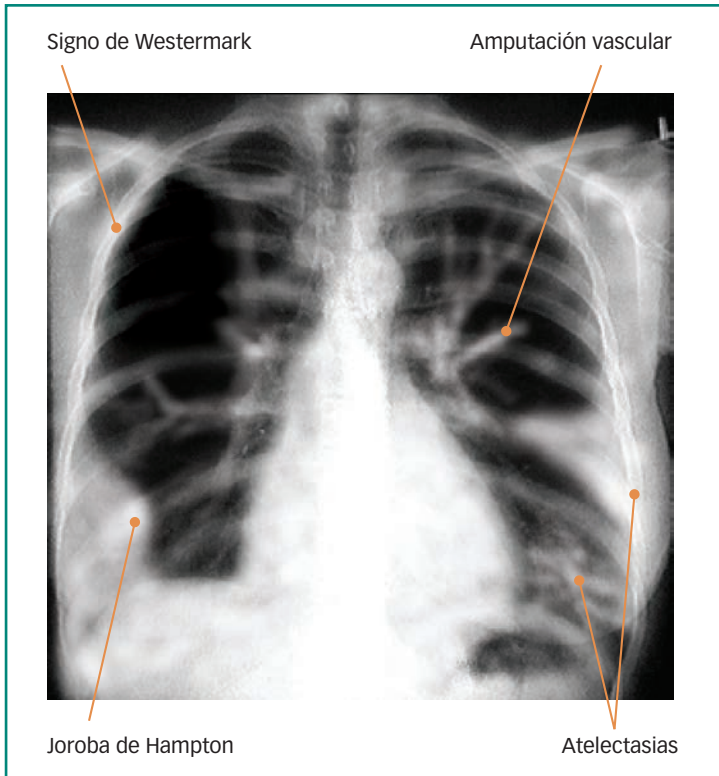


Figura 10.2. Posibles alteraciones radiográficas del TEP.

## ● Analítica

La **elevación de marcadores de daño miocárdico** (troponinas) aumenta el riesgo de complicaciones y de mortalidad en pacientes con TEP hemodinámicamente estables. La distensión miocárdica puede incrementar el péptido natriurético cerebral (BNP, del inglés *brain natriuretic peptide*) o el segmento N terminal del precursor del BNP (NT-proBNP).

## Recuerda

- El gradiente alveoloarterial de  $O_2$  está elevado en relación con el desequilibrio V/Q. No obstante, la normalidad del gradiente no descarta el diagnóstico de TEP.

## ● Dímero D

Su elevación revela la presencia de fibrinólisis endógena, pero no es específico de TEP, pues puede verse aumentado en infarto de miocardio, neumonía, fallo derecho, carcinomas, cirugía, inmovilizaciones, etc.

La determinación mediante ELISA del dímero D tiene un alto valor predictivo negativo, especialmente al combinar esta prueba con la probabilidad clínica, ya que ante pacientes con baja/intermedia probabilidad es posible descartar TEP cuando está por debajo de 500 ng/mL.

No suelen ser muy útiles en pacientes con cáncer, cirugía reciente o embarazo, puesto que la mayoría tiene cifras basales por encima de ese valor.

También aumenta el valor normal con la edad, de manera que en pacientes mayores de 50 años se recomienda multiplicar la edad por 10 para obtener el límite superior de la normalidad.

## Recuerda

- En pacientes con probabilidad clínica media/baja, un dímero D negativo ( $< 500$  mg/mL) excluye la ETV.

## ● TC espiral con contraste (angio-TC) de arterias pulmonares

La **TC con contraste** en fase arterial (angio-TC) es actualmente la **técnica de elección** ante la sospecha de TEP **MIR 21-22, 14**. Con las modernas TC multidetector tiene una sensibilidad mayor del 80% y una especificidad por encima del 90%. Alcanza a visualizar arterias de sexto orden. No se puede realizar si existe insuficiencia renal grave o alergia al contraste **MIR 13-14, 123**.

Ante una TC normal y sospecha clínica alta, se deben llevar a cabo otras pruebas de imagen, como *eco-doppler* de miembros inferiores o angiografía pulmonar, que también visualiza el árbol vascular distal. Otras ventajas de la TC son la **valoración del tamaño del ventrículo derecho** (valor pronóstico) y la posibilidad de obtener un diagnóstico alternativo (**Figura 10.3**).

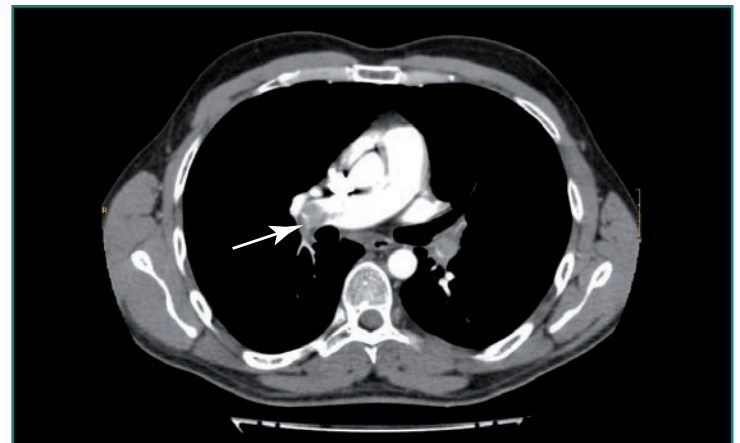


Figura 10.3. Angio-TC pulmonar: tromboembolismo pulmonar. Émbolo en la bifurcación de la arteria principal derecha (flecha).

## ● Gammagrafía de perfusión pulmonar

La **gammagrafía de perfusión** pulmonar es una **prueba de segunda línea**, indicada en casos en los que no es posible una TC. Una gammagrafía de perfusión normal excluye el diagnóstico de TEP. Si fuera anormal, habría que combinar el resultado con el de la gammagrafía de ventilación y así determinar la probabilidad gammagráfica de TEP.

Una gammagrafía de alta probabilidad diagnóstica es la que presenta dos o más defectos de perfusión segmentarios con gammagrafía de ventilación (o radiografía de tórax) normal. El 90% de estas gammagrafías de alta probabilidad presentan TEP, lo que ofrece suficientes garantías para establecer el diagnóstico, especialmente si se combina con una probabilidad clínica alta.





Por desgracia, un número significativo de gammagrafías son interpretadas como de probabilidad intermedia o baja, lo que da como resultado gammagrafías no diagnósticas.

## Recuerda

- Una gammagrafía de perfusión normal descarta TEP; una gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad, lo confirma.

## • Angiorresonancia magnética

Utiliza **gadolinio**, que no es nefrotóxico, como contraste. Permite detectar embolias centrales, pero su sensibilidad disminuye en los trombos segmentarios y subsegmentarios. Tiene la ventaja de que puede evaluar el sistema venoso profundo de los miembros inferiores y permite evaluar la función ventricular.

## • Angiografía pulmonar

La **angiografía pulmonar** es la **prueba de referencia** y puede ser necesaria para el diagnóstico, bien cuando hay una alta sospecha clínica, la gammagrafía o la TC helicoidal no son diagnósticas y la ecografía venosa y la ecocardiografía son normales, o bien si la sospecha clínica es baja pero las otras pruebas indican la posibilidad de embolismo. En la actualidad, se emplea poco debido a los buenos resultados de la angio-TC.

También se debe realizar en pacientes que se vayan a someter a algún tipo de intervención, como una embolectomía o una trombólisis dirigida por catéter. Se debe observar la interrupción brusca de un vaso, los defectos de llenado en dos proyecciones o un vaso en "cola de rata" (por la organización del coágulo y retracción del mismo) (**Figura 10.4**).



**Figura 10.4.** Arteriografía de un paciente con TEP bilateral.

## Recuerda

- La arteriografía pulmonar es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de TEP.

## • Ecocardiografía

La **ecocardiografía** tiene una **baja sensibilidad** para detectar TEP, por lo que no se considera una técnica rutinaria para el diagnóstico. La hipocinesia de las paredes libres con movilidad normal del ápex del ventricular derecho (signo de McConnell) es un signo ecocardiográfico sugestivo de TEP (aunque no patognomónico). Es **de utilidad en dos situaciones**:

- Es muy útil en pacientes **con sospecha de TEP hemodinámicamente inestables** en los que la inestabilidad no permita una angio-TC de arterias pulmonares, que es en esta situación la técnica diagnóstica de primera elección. Posibilita valorar la función ventricular derecha, visualizar trombos importantes (especialmente mediante ecocardiografía transesofágica) y ayuda en el diagnóstico diferencial de otros procesos (IAM, taponamiento cardíaco, disección aórtica, disfunción valvular aguda). En un paciente con inestabilidad hemodinámica, la presencia de un ventrículo derecho ecocardiográficamente normal descarta TEP (tiene elevado valor predictivo negativo).
- También es de utilidad en la **estratificación del riesgo**, al detectar la disfunción ventricular derecha.

## • Ecografía venosa

La ecografía venosa es la **técnica no invasiva de elección en la actualidad** para valorar TVP **MIR 13-14, 142** y ha llevado al desuso a la pletismografía y la flebografía isotópica. Resulta muy fiable en pacientes sintomáticos ambulatorios con sospecha de TVP; en asintomáticos y hospitalizados. Sin embargo, la tasa de detección de TVP es mucho más baja. Por ello, un *eco-doppler* normal no debe concluir el estudio de TEP, especialmente si el paciente tiene una alta sospecha clínica.

El signo más fiable de TVP es la ausencia de compresibilidad de la vena afectada. Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP tiene una TVP en el momento del diagnóstico, de las que solo la mitad son sintomáticas. La ecografía de miembros inferiores es la prueba diagnóstica de elección de la ETV en el embarazo.

## • Flebografía con contraste

La **flebografía con contraste** es la **técnica más eficaz** para detectar TVP, pero es invasiva, incómoda para el paciente y no está exenta de complicaciones. En la actualidad, ha sido desplazada por la ecografía venosa de miembros inferiores. Es obligada previamente a la interrupción de la vena cava.

El manejo integral de estas pruebas se resume en el esquema de la **Figura 10.5**. No hay un consenso estricto sobre el esquema óptimo. En general, se suele combinar la probabilidad clínica con pruebas no invasivas, sobre todo dímero D, *eco-doppler* o TC espiral. Según el resultado de las pruebas, estará o no justificado concluir con una angiografía pulmonar. En los pacientes hemodinámicamente inestables el ecocardiograma debe realizarse de entrada, aunque siempre que sea posible debe confirmarse el diagnóstico con angio-TC (**Figura 10.6**).

## Recuerda

- En pacientes con sospecha de TEP sin diagnóstico de certeza tras gammagrafía y TC, antes de la arteriografía, mirar las extremidades inferiores (origen del 90% de los trombos): hacer *eco-doppler*.

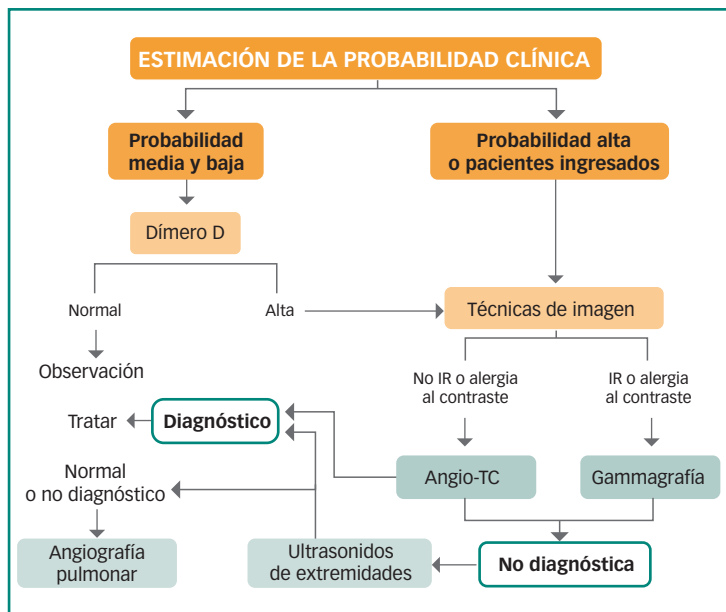


Figura 10.5. Esquema diagnóstico de TEP. IR: insuficiencia renal.

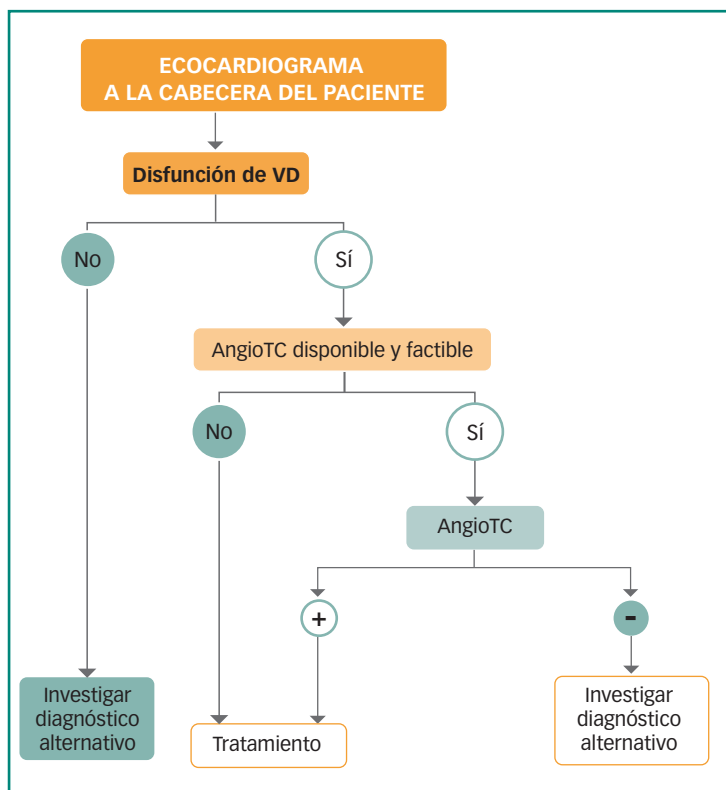


Figura 10.6. Esquema diagnóstico en sospecha de TEP con inestabilidad hemodinámica.

## Tratamiento

La anticoagulación o el filtro de vena cava (si está contraindicada la anticoagulación) es el tratamiento de elección de todos los TEP y TVP proximales y es de utilidad en la prevención de nuevos episodios. Sin embargo, el de la TVP de las pantorrillas es controvertido y puede optarse por anticoagulación o seguimiento periódico con pruebas de imagen, sin necesidad de tratamiento si no progresa y es oligosintomático.

En los pacientes en los que el TEP tenga una repercusión sobre el ventrículo derecho (fundamentalmente, pacientes hemodinámicamente inestables) se deberá considerar la disolución del coágulo, ya sea mediante fibrinólisis (trombólisis) o por medio de embolectomía (si está contraindicada la fibrinólisis).

## Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo **según la gravedad** de presentación del TEP en la fase aguda permite dirigir el tratamiento y establecer dónde se debe manejar el paciente.

El **primer paso** que tener en cuenta es la estabilidad hemodinámica ▶ MIR 23-24, 202. Si el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable se considerará directamente un TEP de alto riesgo, con independencia de las escalas pronósticas.

El **segundo paso** es aplicar las escalas pronósticas validadas, de las que la más utilizada es la escala PESI, o la PESI simplificada (PESIs) (Tabla 10.6).

| ESCALAS PRONÓSTICAS EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA SINTOMÁTICA                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Variable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Puntos |
| Escala PESI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| Edad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1/año  |
| Sexo varón                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 10     |
| Cáncer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30     |
| Insuficiencia cardíaca                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10     |
| Enfermedad pulmonar crónica                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10     |
| Frecuencia cardíaca $\geq 110$ lpm                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20     |
| Presión arterial sistólica $< 100$ mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 30     |
| Frecuencia respiratoria $\geq 30$ rpm                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 20     |
| Temperatura $< 36$ °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 20     |
| Estado mental alterado                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60     |
| Saturación $O_2 < 90\%$                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 20     |
| Estratificación del riesgo:                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Clase I (riesgo muy bajo): <math>&lt; 65</math> puntos</li> <li>Clase II (riesgo bajo): 66-85 puntos</li> <li>Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos</li> <li>Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos</li> <li>Clase V (riesgo muy alto): <math>&gt; 125</math> puntos</li> </ul> |        |
| Escala PESI simplificada                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Edad $> 80$ años                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1      |
| Cáncer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1      |
| Enfermedad cardiopulmonar crónica                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1      |
| Frecuencia cardíaca $\geq 110$ lpm                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| Presión arterial sistólica $< 100$ mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| Saturación $O_2 < 90\%$                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| Estratificación del riesgo:                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo bajo: 0 puntos</li> <li>Riesgo alto <math>\geq 1</math> punto(s)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |        |
| PESI: pulmonary embolism severity index.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |

Tabla 10.6. Estratificación de riesgo (escala PESI).

A los pacientes con clase PESI  $\geq$  III o PESIs  $\geq$  1 se les debe solicitar siempre ecocardiograma y troponinas para definir mejor su riesgo. Si tienen puntuaciones de buen pronóstico (clase PESI I o II o clase PESIs 0) no precisan evaluaciones adicionales; no obstante, se ha documentado que hasta un



tercio de los pacientes con puntuación de buen pronóstico pueden tener disfunción de VD, por lo que la decisión de solicitar ecocardiograma o troponina en estos pacientes debe ser individualizada. Si se solicitan, el ecocardiograma debe ser normal y la troponina negativa para ser considerado un TEP de bajo riesgo.

Por tanto, se distinguen las siguientes **formas de gravedad** de presentación de TEP, **con diferente riesgo de mortalidad** (Tabla 10.7):

- **TEP de riesgo alto** (mortalidad > 15%). Se presenta con inestabilidad hemodinámica (TA sistólica < 90 mmHg de forma mantenida). Suelen ser TEP de gran tamaño o difusos.
- **TEP de riesgo intermedio-alto** (mortalidad 3-15%). Sin inestabilidad hemodinámica, pero con signos ecocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho y elevación de marcadores de daño miocárdico (troponina).
- **TEP de riesgo intermedio-bajo** (mortalidad 1-3%). Sin inestabilidad hemodinámica, con máximo de uno de estos datos: signos ecocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho o elevación de marcadores de daño miocárdico (troponina).
- **TEP de riesgo bajo** (mortalidad < 1%). Sin inestabilidad hemodinámica, escala pronóstica de bajo riesgo (PESI), sin disfunción ventricular derecha ni elevación de troponina.

| RIESGO DE MORTALIDAD PRECOZ | INDICADOR DE RIESGO        |                                           |                          |                         |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                             | Inestabilidad hemodinámica | Escala pronóstica: PESI III-V o PESIs ≥ 1 | Disfunción de VD         | Elevación de troponinas |
| Alto                        | Sí                         | Sí                                        | Sí                       | Sí                      |
| Intermedio-alto             | No                         | Sí                                        | Sí                       | Sí                      |
| Intermedio-bajo             | No                         | Sí                                        | Una (o ninguna) presente |                         |
| Bajo                        | No                         | No                                        | No*                      | No*                     |

\* Valoración opcional. Si se hace debe ser negativa. Si alguna está presente se clasificará como riesgo intermedio.

Tabla 10.7. Clasificación de la gravedad del TEP.

En el TEP de riesgo alto e intermedio-alto, con la sospecha clínica se inicia heparina no fraccionada en perfusión continua. Una vez confirmado el diagnóstico, en el riesgo alto se realiza fibrinólisis sistémica (o embolectomía si la fibrinólisis está contraindicada). En el riesgo intermedio-alto, se deberá hacer una vigilancia estrecha y valorar la fibrinólisis sistémica solo si aparece inestabilidad hemodinámica, ya que en un estudio en este grupo la fibrinólisis disminuyó la proporción de pacientes con inestabilidad hemodinámica, sin modificar la mortalidad, y con una elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas graves, por lo que la anticoagulación con HNF es el tratamiento preferido. De todas formas no se descarta que en pacientes con varios datos de alto riesgo (no inestables) y bajo riesgo de sangrado la fibrinólisis no pueda emplearse.

En el resto de situaciones, con la sospecha clínica se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y, una vez confirmado el diagnóstico, se plantea el paso a anticoagulantes orales.

## Heparinas

La **heparina no fraccionada** (HNF) acelera la acción de la antitrombina III e inactiva el factor Xa, por lo que previene la formación de un trombo

adicional y permite que la fibrinólisis endógena disuelva algo del émbolo. Requiere monitorizar el tiempo parcial de tromboplastina (TTPa), que debe duplicarse. Por lo general, en la enfermedad tromboembólica se administra por infusión continua intravenosa. Su acción puede revertirse con sulfato de protamina.

Se utilizan fundamentalmente en el TEP con compromiso hemodinámico o con alto riesgo de inestabilidad hemodinámica, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o en obesidad mórbida.

La **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** se administra por vía subcutánea. Tiene una vida media plasmática más larga, pues interactúa menos con las plaquetas y proteínas. Apenas se une a la antitrombina III y ejerce su efecto, fundamentalmente, inactivando el factor Xa. Por esto y porque tiene una respuesta más previsible a la dosis, la monitorización del TTPa y el ajuste de dosis no suele ser necesario, salvo en la obesidad, el embarazo o en la insuficiencia renal grave (de hecho, en pacientes con insuficiencia renal grave su uso repetido debe evitarse). En pacientes hemodinámicamente estables son tan eficaces y seguras como la HNF.

### Recuerda

- Las HBPM no pueden utilizarse en la insuficiencia renal grave.

### Recuerda

- La heparina es el tratamiento inicial de elección en el TEP estable.

## Fondaparinux

Es un **inhibidor selectivo del factor Xa** que se administra por vía subcutánea una sola vez al día y no necesita controles de coagulación. Se debe reducir la dosis en la insuficiencia renal.

## Antivitamina K

**Inhibe la activación de los factores de coagulación** dependientes de la vitamina K. Los fármacos más utilizados son la warfarina y, en nuestro medio, el acenocumarol.

Generalmente, se administran desde el día siguiente del inicio de la heparina y se mantiene la administración simultánea durante al menos 5 días, hasta conseguir rango terapéutico al menos 2 días consecutivos. De esta forma, también se evita el efecto procoagulante de los antivitamina K en los primeros 2 días por la caída precoz de los niveles de proteína C y S. Su mantenimiento requiere un INR (*International Normalized Ratio*) entre 2-3.

## Anticoagulantes de acción directa

Están **disponibles nuevos anticoagulantes orales**, también llamados anticoagulantes orales de acción directa, para la prevención y tratamiento de la ETV.

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina; el rivaroxabán, apixabán y edoxabán son inhibidores del factor Xa. Su eficacia es similar al tratamiento clásico y su seguridad es mayor, por lo que actualmente son los fármacos de elección en el tratamiento de la ETV sin inestabilidad hemodinámica. Requieren administración previa de heparina durante 5 días, excepto rivaroxabán y apixabán, que pueden ser empleados desde el inicio, aunque a dosis más altas durante los primeros días.

Están **contraindicados** en la insuficiencia renal grave, embarazadas y lactantes y síndrome antifosfolípido triple positivo.

## ● Anticoagulación y embarazo

Dada la teratogenia de los dicumarínicos y la falta de datos con los nuevos anticoagulantes orales, las heparinas son **de elección en pacientes embarazadas**. Independientemente de la heparina empleada, inmediatamente antes del parto se debe emplear la heparina no fraccionada y el acenocumarol debe iniciarse tras el parto.

El tratamiento del TEP en embarazadas ha de mantenerse al menos 3 meses, incluidas siempre las 4-6 semanas posteriores al parto.

### Recuerda

- Los anticoagulantes orales están contraindicados en el embarazo.

## Trombolíticos

Se consideran **de elección en el TEP de alto riesgo**, definido como aquél que provoca inestabilidad hemodinámica **MIR 18-19, 155; MIR 12-13, 95**. La trombólisis (fibrinólisis) debe realizarse de forma precoz, aunque puede haber respuesta hasta 2 semanas tras el TEP. Su objetivo es la rápida lisis del trombo, acortando la fase de alto riesgo y reduciendo la mortalidad.

Se emplean urocinasa, estreptocinasa y activador tisular del plasminógeno (r-TPA), que es el más utilizado. Están contraindicados en la enfermedad intracraneal, en cirugía reciente y en traumatismos (hay controversia en la hipertensión arterial).

## Tratamiento invasivo

Se dispone de **dos técnicas invasivas**:

- La **embolectomía**, quirúrgica o por cateterismo, indicada si hay compromiso hemodinámico grave que no responde a fibrinolíticos o estos están contraindicados. La tromboendarterectomía está indicada en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica con clínica grave; por tanto, no se emplea en el tratamiento del TEP en fase aguda.
- La **colocación de filtros en la cava inferior** (Figura 10.7).

Las dos indicaciones del filtro de cava inferior ampliamente aceptadas son contraindicaciones o complicaciones de la anticoagulación **MIR 22-23, 129 (Tabla 10.8)** en pacientes con ETV y TEP recurrente a pesar de anticoagulación adecuada.

Los filtros evitan el TEP en la fase aguda, pero a largo plazo aumentan el riesgo de TVP. Siempre que sea posible, los pacientes con un filtro deben permanecer anticoagulados, y el filtro retirado si la contraindicación para anticoagular desaparece.

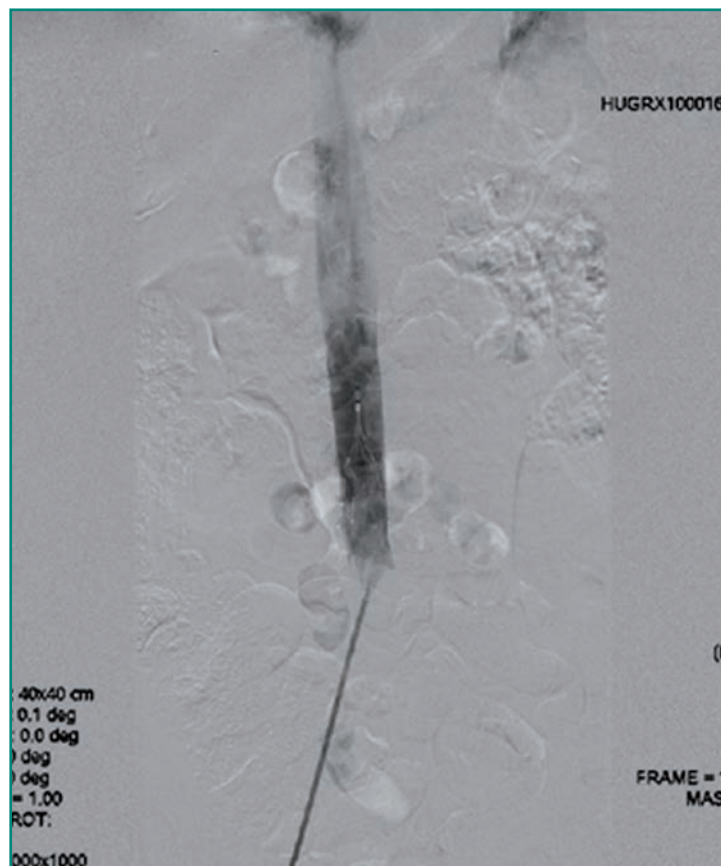


Figura 10.7. Inserción de filtro en la vena cava inferior.

| ABSOLUTAS                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RELATIVAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Diátesis y procesos hemorrágicos</li> <li>Hipertensión arterial grave</li> <li>Hemorragia y aneurisma intracraneales</li> <li>Embarazo (para anticoagulantes orales, no heparina)</li> <li>Cirugía retiniana, cerebral o de la médula espinal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipocoagulabilidad congénita o adquirida (p. ej., hepatopatías, malabsorción...)</li> <li>Alcoholismo</li> <li>Deficiencia mental</li> <li>Historia de úlcera péptica o hemorragia digestiva</li> <li>Trombopenia</li> <li>Uso de fármacos que interactúan con los ACO</li> </ul> |

ACO: anticoagulantes orales.

Tabla 10.8. Contraindicaciones del tratamiento anticoagulante.

## Duración del tratamiento anticoagulante

Dependerá de la existencia o no de **factores predisponentes** y del **riesgo de recidiva** de estos (véase la Tabla 10.4).

- Pacientes con factor predisponente de **riesgo alto, y transitorio o reversible**: duración de anticoagulación 3 meses.
- Pacientes **con síndrome antifosfolípido** o con al menos **dos episodios previos de ETV idiopáticos**, la anticoagulación será permanente. En el caso de síndrome antifosfolípido el anticoagulante indicado debe ser un antivitaminas K.





- En el **resto de los pacientes** la duración es indefinida y **se individualiza** periódicamente la relación riesgo/beneficio. En general, la duración debe ser superior a 3 meses, con la valoración periódica del riesgo de sangrado. Se mantendrá la anticoagulación siempre que el riesgo de sangrado sea bajo y se retirará si es alto.

Los anticoagulantes de acción directa son más seguros que los anti-vitamina K, aunque no están libres de riesgo. Con rivaroxabán y apixabán se ha demostrado que a partir del sexto mes de tratamiento se puede reducir la dosis a la mitad con la misma eficacia en la prevención secundaria de ETV. Los principales factores de riesgo hemorrágico son edad avanzada (> 75 años), hemorragia previa de causa incierta o no tratable, anemia, insuficiencia renal o hepática, tratamiento antiagregante, cáncer activo o historia de ictus.

### ● Enfermedad tromboembólica y cáncer

El tratamiento de la ETV en pacientes oncológicos es **complicado**, pues el cáncer aumenta tanto el **riesgo trombótico como hemorrágico**. El tratamiento anticoagulante de elección en pacientes con cáncer es la HBPM durante los primeros 6 meses y la duración de la anticoagulación

se debe extender mientras el cáncer esté activo, lo que en ocasiones significa de por vida.

El apixabán, edoxabán y el rivaroxabán constituyen una alternativa a la HBPM en pacientes con cáncer activo, excepto en los cánceres del tracto digestivo.

### Profilaxis primaria

Existen **varias opciones**: movilización frecuente y precoz de los miembros inferiores en pacientes encamados, medias de compresión gradual, compresión mecánica intermitente, heparina no fraccionada, HBPM, fondaparinux, anticoagulantes orales, filtros de la vena cava inferior y la combinación de varios de estos métodos.

La **profilaxis farmacológica**, con o sin medidas mecánicas, se inicia cuando acontece una situación de alto riesgo y se continúa, al menos, durante 5-10 días. En algunos casos se mantiene más tiempo, como en pacientes de avanzada edad o tras cirugía que se sigue de un largo período de inmovilización (prótesis de cadera o de rodilla).



## Casos clínicos

Mujer de 70 años, hipertensa con insuficiencia renal crónica moderada, que acude por disnea súbita con signos de trombo-sis venosa en miembro inferior derecho. En las pruebas complementarias destaca una hipoxemia de 55 mmHg, hipocapnia de 24 mmHg y taquicardia sinusal a 115 lpm en el ECG. Las plaquetas y la coagulación están dentro de los límites de referencia. El dímero D es de 981 ng/mL y la creatinina de 3,5 mg/dL. ¿Cuál de las siguientes actitudes le parece más adecuada en este momento?

- 1) Solicitar TC helicoidal torácica, iniciando perfusión con heparina sódica a 1.000 UL/h.
- 2) Iniciar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, en dosis de 1 mg/kg, cada 12 h.
- 3) Administrar 5.000 UL de heparina sódica y solicitar gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.
- 4) Solicitar ecografía con doppler de miembros inferiores para confirmar el diagnóstico y administrar 1 mg/kg de heparina de bajo peso molecular.

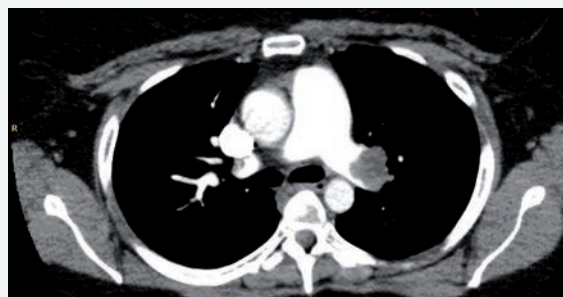
RC: 3

Hombre de 65 años que presenta, de forma aguda, disnea, dolor torácico pleurítico derecho y hemoptisis moderada. Una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión se interpreta como de alta probabilidad de embolismo pulmonar. Una radiografía de tórax muestra un derrame pleural derecho que ocupa menos de un tercio del hemotórax derecho. La toracocentesis demuestra que se trata de un derrame serohemorrágico. ¿Cuál de los siguientes sería el tratamiento correcto para este paciente?

- 1) Colocar un tubo de drenaje torácico e iniciar anticoagulación.
- 2) Tratar con heparina sódica en bomba de infusión en dosis plenas.
- 3) Evitar la anticoagulación y colocar un filtro en vena cava inferior.
- 4) Realizar una arteriografía, y después iniciar anticoagulación.

RC: 2

Paciente de 35 años, peluquera de profesión, que acude a Urgencias por disnea de inicio brusco con dolor torácico. Lleva 2 semanas de reposo por un esguince de tobillo derecho y no tiene otros antecedentes de interés. Está en tratamiento con anticonceptivos orales por acné. En la exploración física se aprecia PA 110/65, frecuencia cardíaca 104, taquipnea leve y auscultación cardiopulmonar normal. El ECG muestra taquicardia sinusal y una radiografía de tórax es informada como normal. Se realiza una TC torácica cuyo resultado se muestra a continuación. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?



- 1) Neumomediastino con enfisema subcutáneo.
- 2) Embolia pulmonar en arteria pulmonar principal izquierda.
- 3) Estenosis esofágica.
- 4) Disección de aorta ascendente.

RC: 2



# Enfermedades de la pleura

## Orientación MIR

Tema muy importante. Contiene varias cifras que es necesario saber (criterios de exudado, derrame pleural metaneumónico complicado, indicación de tubo de drenaje en el neumotórax). Se debe conocer bien el derrame pleural tuberculoso.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 21-22, 136; MIR 21-22, 206
- ▶ MIR 20-21, 144
- ▶ MIR 19-20, 14; MIR 19-20, 115; MIR 19-20, 133; MIR 19-20, 134
- ▶ MIR 18-19, 24; MIR 18-19, 36; MIR 18-19, 153; MIR 18-19, 154
- ▶ MIR 17-18, 17
- ▶ MIR 16-17, 147; MIR 16-17, 152; MIR 16-17, 231
- ▶ MIR 15-16, 124
- ▶ MIR 14-15, 64; MIR 14-15, 137
- ▶ MIR 13-14, 115-IF; MIR 13-14, 138; MIR 13-14, 139; MIR 13-14, 227
- ▶ MIR 12-13, 9; MIR 12-13, 10; MIR 12-13, 57

## Conceptos clave

- ⊙ La causa más frecuente de derrame pleural es la insuficiencia cardíaca. El origen más común de exudado es el derrame pleural metaneumónico.
- ⊙ Si el derrame pleural metaneumónico tiene un pH < 7,20 o una glucosa < 60 mg/dL, o si es un empiema, se debe colocar un tubo de drenaje.
- ⊙ Exudado linfocitario con fiebre y ADA elevada: hay que sospechar tuberculosis, sobre todo en jóvenes.
- ⊙ El neumotórax espontáneo primario se produce por rotura de bullas apicales subpleurales y afecta, fundamentalmente, a varones jóvenes fumadores.
- ⊙ Cualquier neumotórax grande o que provoque síntomas significativos debe ser drenado.

## 11.1. Derrame pleural

El **derrame pleural** consiste en una **acumulación de líquido**, mayor de lo normal, en el espacio pleural. El espacio pleural es un espacio virtual ubicado entre las pleuras parietal y visceral y contiene una pequeña cantidad de líquido cuya función es permitir el deslizamiento de una membrana sobre la otra.

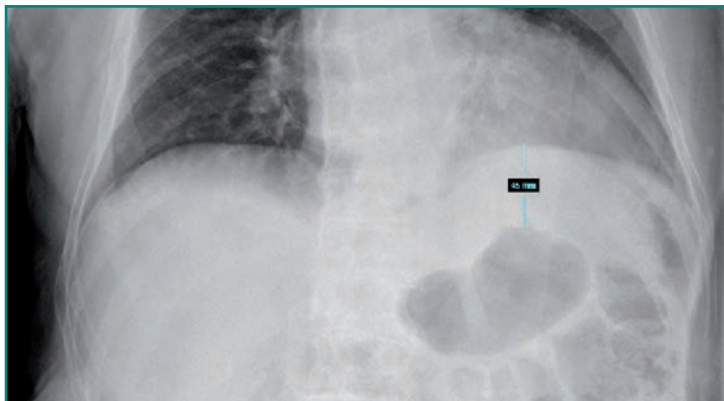
Normalmente, este líquido se forma en los capilares de la pleura parietal y sale a través de los capilares linfáticos de esta. También puede originarse en el intersticio pulmonar a través de la pleura visceral o en el peritoneo atravesando pequeños orificios en el diafragma. Puede surgir por síntesis excesiva del líquido o, si no se drena adecuadamente, por los vasos linfáticos.

Radiológicamente, se sospecha si aparece alguna de las siguientes **manifestaciones**: las más frecuentes son el borramiento u obliteración del ángulo costofrénico posterior en la radiografía de tórax lateral (visible con aproximadamente 75 mL) y el borramiento del ángulo costofrénico lateral en la proyección posteroanterior (precisa unos 150 mL); o, lo más típico, que es la opacidad de la base pulmonar con una línea cóncava superior que mira hacia el pulmón, denominada **menisco de Damoiseau**, que precisa mayor cantidad de líquido (**Figura 11.1**).

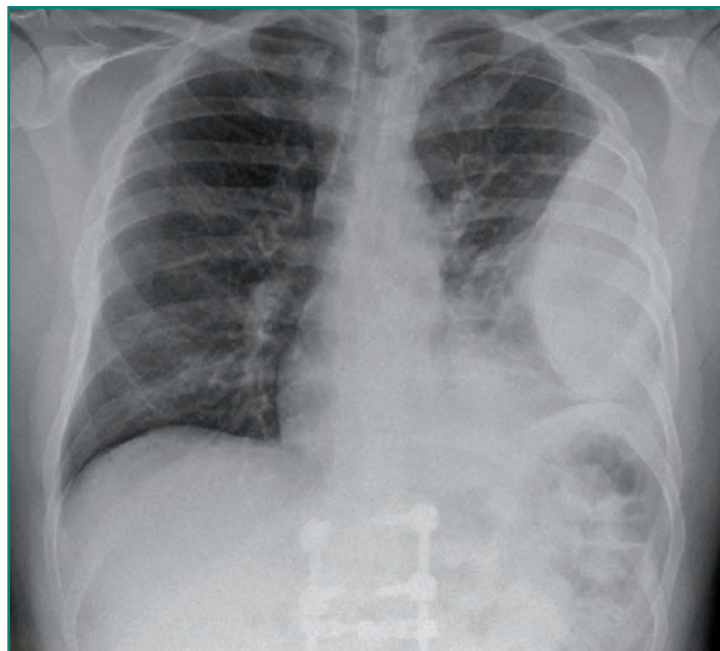
Otras **manifestaciones atípicas** son el derrame subpulmonar (**Figura 11.2**), el derrame encapsulado (**Figura 11.3**) y el derrame masivo (pulmón blanco) con desplazamiento mediastínico contralateral (**Figura 11.4**), salvo que exista atelectasia, en cuyo caso habría que descartar un cáncer pulmonar.



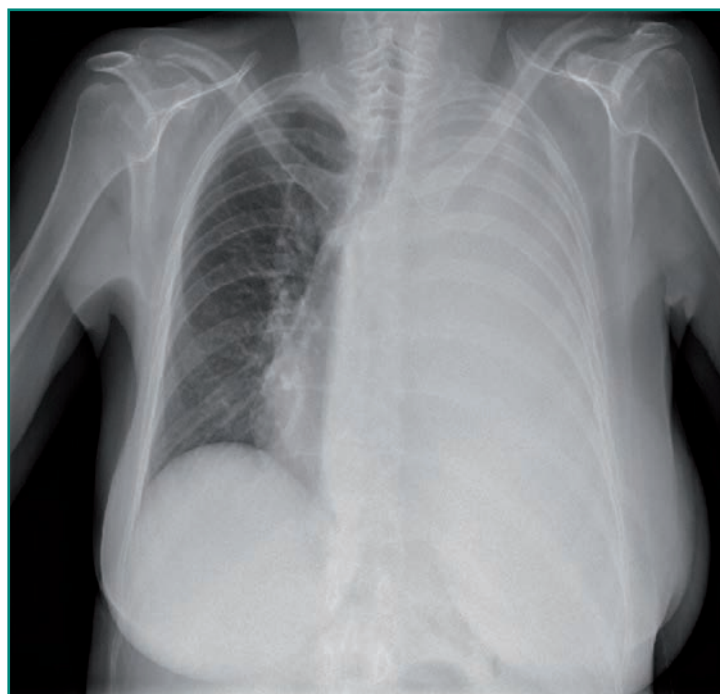
**Figura 11.1.** Derrame pleural derecho.



**Figura 11.2.** Derrame subpulmonar izquierdo. La línea superior tiene la misma morfología que el diafragma, pero se ve un aumento del espacio entre la cámara gástrica y dicha línea.



**Figura 11.3.** Derrame encapsulado en hemitórax izquierdo.



**Figura 11.4.** Derrame pleural masivo izquierdo, con desplazamiento mediastínico contralateral.

Cuando se sospecha, se confirma si es o no líquido libre, con una **proyección en decúbito lateral sobre el lado afectado** (**Figura 11.5**). Si el líquido se deposita en la zona más declive, entonces se dice que es libre. Si no se moviliza, se habla de **derrame loculado**, o encapsulado, y la mejor forma de localizarlo es con una ecografía torácica.

Clínicamente, los pacientes con derrame pleural suelen tener **dolor pleurítico** por irritación de las terminaciones sensitivas que hay en la pleura parietal y, cuando el acúmulo de líquido es importante, presentan disnea. Si la etiología es infecciosa, suele haber fiebre. En la auscultación pulmonar puede oírse el típico roce pleural y una disminución del murmullo vesicular y matidez a la percusión torácica **MIR 18-19, 154**.

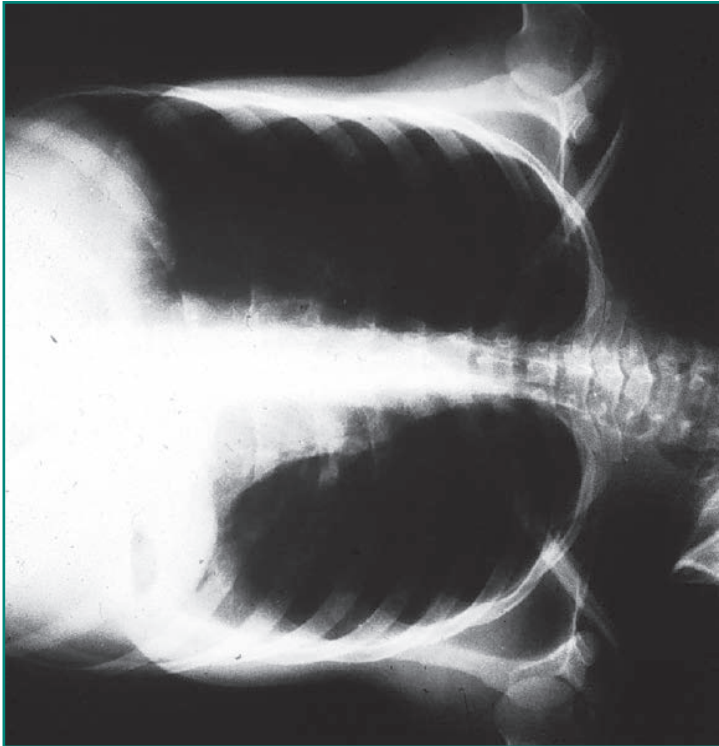


Figura 11.5. Derrame pleural izquierdo. Radiografía en decúbito lateral.

## ■ Análisis bioquímico

Lo primero es la **distinción de los derrames en exudados y trasudados**, para lo que se debe practicar una **toracocentesis diagnóstica** (Figura 11.6), que en la actualidad se recomienda hacer con control ecográfico.

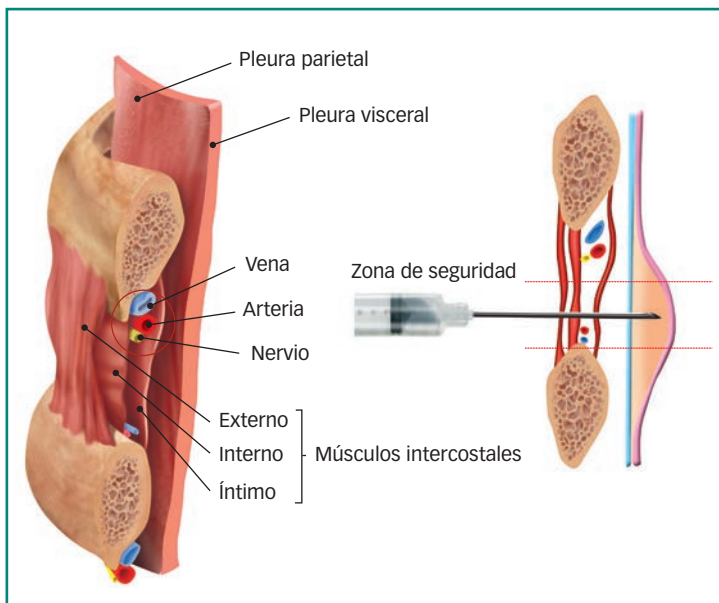


Figura 11.6. Técnica de toracocentesis.

Los **trasudados** surgen si no funcionan adecuadamente los factores sistémicos que influyen en la síntesis y reabsorción del líquido, en tanto que los **exudados** obedecen a alteración de factores locales. La causa más común de derrame en los países desarrollados es la insuficiencia cardíaca (trasudado).

Otras causas de trasudado son la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico. Si se consideran solo los exudados, el origen más común son los derrames paraneumónicos o metaneumónicos, los derrames malignos, las infecciones víricas y el TEP. En algunos países, aun siendo desarrollados, el exudado tuberculoso es muy frecuente, sobre todo en jóvenes.

## ■ Criterios de Light

El derrame se califica de exudado cuando cumple al menos uno de los **criterios de Light** (Tabla 11.1). Si no se cumple ninguno, se califica de trasudado.

| CRITERIOS DE LIGHT                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas en líquido pleural/proteínas en suero &gt; 0,5</li> <li>• LDH en líquido/LDH en suero &gt; 0,6</li> <li>• LDH en líquido mayor de 2/3 del límite superior de la normalidad del suero</li> </ul> |

Tabla 11.1. Criterios de Light.

Aplicando estos criterios, hasta 1 de cada 4 trasudados se considerará erróneamente exudado, sobre todo si los pacientes tienen tratamiento con diuréticos. Si la clínica sugiere que se trata de un trasudado, se debe medir el gradiente (diferencia) de albúmina en suero y líquido pleural, si este es mayor de 1,2 g/dL, el derrame se clasificará como trasudado ▶ MIR 21-22, 206.

Otros parámetros que se analizan son la **glucosa** (el derrame reumatoideo suele tener una concentración de glucosa menor de 30 mg/dL; cifras inferiores a 60 mg/dL se dan en neoplasias o en derrame paraneumónico complicado), la **amilasa** (su aumento se relaciona con pancreatitis aguda, crónica, ruptura esofágica y neoplasias; si el origen es esofágico o neoplásico, la amilasa elevada es la isoenzima salival, mientras que si es por enfermedad del páncreas, es la isoenzima pancreática), el valor del pH (tiene importancia en los derrames paraneumónicos), LDH (es muy buen marcador de la inflamación), colesterol, triglicéridos y adenosindesaminasa (ADA), entre otros.

Cuando el aspecto del líquido obtenido en la toracocentesis es sanguinolento, se mide el hematocrito. Si este es menor del 1%, no tiene ningún significado orientativo; si es mayor del 1%, orienta a derrame maligno, por TEP o traumático.

Una entidad específica es el **hemotórax**, que se define como un derrame con hematocrito mayor o igual al 50% del hematocrito en sangre. En esta situación debe colocarse un tubo de toracostomía ▶ MIR 13-14, 227, y si el ritmo de drenaje es superior a 200 mL/h, hay que considerar la torcotomía.

## Recuerda

- La causa más frecuente de derrame hemático (hematocrito del LP 1-50%) es la tumoral.

## Recuerda

- Las tres T en el derrame hemático son: Tumor, Trauma y TEP.



## ■ Análisis celular

Cuando hay más de 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, suele ser un derrame paraneumónico o empiema. Es más útil el porcentaje celular que el número total. Los leucocitos son, fundamentalmente, **neutrófilos cuando el proceso es agudo** (neumonía, embolismo, pancreatitis, tuberculosis inicial) y **mononucleares cuando es crónico** (Tabla 11.2).

| ETIOLOGÍA                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Sarcoidosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Síndrome pospericardiotomía</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Quilotórax</li> </ul> |

Tabla 11.2. Causas de exudado linfocitario (> 50% linfocitos).

Si el número de linfocitos es del 50%, orienta a origen tuberculoso o tumoral. El porcentaje de eosinófilos es útil en el diagnóstico diferencial, pues la mayoría de los pacientes con eosinófilos > 10% tienen o aire o sangre en el espacio pleural; siendo otras causas el derrame pleural benigno por asbesto, fármacos (nitrofurantoina, metotrexato, fenitoína, amiodarona, β-bloqueantes), parásitos (paragonimiasis) o síndrome de Churg-Strauss. En el tuberculoso y el tumoral, salvo la enfermedad de Hodgkin, es muy raro encontrarlos. La presencia de más del 5% de células mesoteliales es útil para descartar pleuritis tuberculosa.

El **primer estudio citológico** es **positivo para malignidad** en el 60% de los casos de los derrames malignos, sobre todo **en los adenocarcinomas**.

## ■ Análisis microbiológico

Es importante la **tinción de Gram** y la **determinación de BAAR** (bacilos ácido-alcohol-resistentes) en el líquido, así como el **cultivo** en los medios adecuados, aunque la sensibilidad del cultivo para el diagnóstico de tuberculosis es baja.

## ■ Proceso diagnóstico

Cuando con la toracocentesis no se ha llegado al diagnóstico, el siguiente procedimiento depende de la **sospecha clínica**. Si se sospecha tuberculosis, el procedimiento que sigue es la biopsia pleural cerrada o ciega, pues es positiva para granulomas caseificantes hasta en el 80% de los casos, y cuando se combina con el cultivo de la biopsia el rendimiento asciende al 90%. Si no es diagnóstica y, sobre todo cuando la sospecha de derrame maligno es alta, el siguiente paso es la toracoscopia y, en último lugar, la toracotomía. Si no se consigue hacer el diagnóstico etiológico, conviene descartar TEP y valorar la realización de una broncoscopia.

## ■ Algunos derrames pleurales

### Insuficiencia cardíaca

Es **la causa más frecuente de derrame** y tiene características de trasudado. El diagnóstico se realiza por la historia clínica compatible y no es precisa la toracocentesis, salvo si el derrame es unilateral, cuando hay fiebre o dolor pleurítico o si no cede con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento previo con diuréticos incrementa la concentración de proteínas y de LDH en el líquido pleural, con el riesgo de clasificar erróneamente el derrame pleural como exudado. Una cifra del precursor N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) mayor de 1.500 pg/mL en líquido pleural es diagnóstica de derrame pleural secundario a insuficiencia cardíaca.

### Derrame pleural de la cirrosis hepática

Lo más frecuente es que sea un **trasudado**. El principal mecanismo fisiopatológico en su aparición es el paso de líquido ascítico peritoneal al espacio pleural a través del diafragma. La disminución de la presión oncótica juega un papel secundario.

El tratamiento en principio se dirige al de la cirrosis y la ascitis, ya que es una extensión del fluido peritoneal ▶ MIR 13-14, 139.

### Derrame pleural paraneumónico

Se denomina **derrame pleural paraneumónico** al que se asocia con **infección bacteriana pulmonar no tuberculosa** (neumonía bacteriana, bronquiectasias o absceso de pulmón). El 40% de los pacientes con neumonía bacteriana tienen derrame y su presencia se asocia con una mayor mortalidad. Es la causa más común de exudado.

Siempre que se evalúe a un paciente **con neumonía**, es necesario **descartar la presencia de derrame pleural paraneumónico**, especialmente si la respuesta al tratamiento no es buena ▶ MIR 19-20, 133; MIR 16-17, 231; MIR 13-14, 115-IF. Se considera no significativo si, en el decúbito lateral, la cantidad de líquido acumulada es menor de 10 mm, en cuyo caso no se practica toracocentesis. Si excede de 10 mm, sí se realiza. En la actualidad, se prefiere el control ecográfico.

Cuando el pH es menor de 7,20 o la glucosa menor de 60 mg/dL (derrame pleural paraneumónico complicado), hay riesgo de evolucionar a **empiema**. Se define como empiema el líquido pleural de aspecto purulento (el líquido del empiema tiene muchos neutrófilos), con cultivo microbiológico o con tinción de Gram positivos. La mayoría de los empiemas provienen de un derrame paraneumónico y son *H. influenzae* y *S. aureus* los agentes implicados más frecuentes, o de procedimientos quirúrgicos torácicos. El empiema *necessitatis* es el que se abre paso a través de la pared torácica.

Una decisión importante en los derrames paraneumónicos es valorar la necesidad de **colocar o no colocar un tubo de drenaje**, pues en estadios precoces el empiema puede resolverse con esta técnica. Se hace ante la existencia de pus en el espacio pleural, organismos visibles en la tinción de Gram, glucosa en líquido pleural menor de 60 mg/dL, pH inferior a 7,20 o derrame loculado ▶ MIR 20-21, 144; MIR 16-17, 147; MIR 12-13, 57.

En las primeras fases, el empiema está libre en la cavidad pleural. Posteriormente, se empiezan a formar bridas que lo "tabican", lo que impide que el líquido drene al exterior.

Si se sospecha la **existencia de bridas**, se realiza una **ecografía torácica** para confirmarlo. Si el empiema está tabicado o loculado puede intentarse la lisis de los tabiques mediante la instilación en la cavidad pleural de fibrinolíticos, siempre que no haya contraindicaciones para su empleo. También están indicados si el tubo de drenaje no consigue evacuar la cavidad pleural. En caso de





fracaso terapéutico, se procederá a la **toracoscopía y desbridamiento de toda la cavidad pleural**. Si estas medidas son ineficaces, se valorará la **decorticación**.

## Recuerda

- En el derrame pleural paraneumónico hay que colocar un tubo de drenaje si es un empiema o si el LP tiene pH < 7,20 o glucosa < 60 mg/dL. Si con el tubo no se resuelve o hay tabicación, fibrinólisis intrapleural.

## Derrame pleural por infección vírica

Un porcentaje de exudados no diagnosticados pueden producirse por **infecciones víricas**. Se resuelven de modo espontáneo.

## Derrame pleural tuberculoso

Es la **causa más común de exudado** en algunos países en vías de desarrollo, especialmente en pacientes jóvenes. Suele ser un exudado unilateral. Se cree que es el resultado de una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos tuberculosos en la cavidad pleural.

El estudio celular muestra un porcentaje de linfocitos mayor del 50%; en casos muy incipientes puede haber neutrófilos. La glucosa puede ser menor de 60 mg/dL. Para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa puede ser útil la determinación de ADA (valor límite: 43 U/L ▶ **MIR 19-20, 115; MIR 13-14, 138**), pero tiene falsos positivos como el empiema, las neoplasias y la artritis reumatoide y el interferón  $\gamma$  (más específico). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en busca de ADN de *M. tuberculosis* está disponible en muchos centros y confiere una alta rentabilidad diagnóstica.

El diagnóstico de pleuritis tuberculosa se establece generalmente con la **presencia de granulomas caseificantes o bacilos tuberculosos en la biopsia pleural cerrada** (ya que solo crece en el cultivo del líquido pleural en el 15-25% de los casos) ▶ **MIR 16-17, 152**. En países de alta prevalencia, en pacientes menores de 35 años, un exudado linfocitario con ADA elevado se considera diagnóstico de tuberculosis pleural en ausencia de otras causas (empiema, artritis reumatoide), por lo que no es necesaria la biopsia pleural.

## Derrame pleural neoplásico

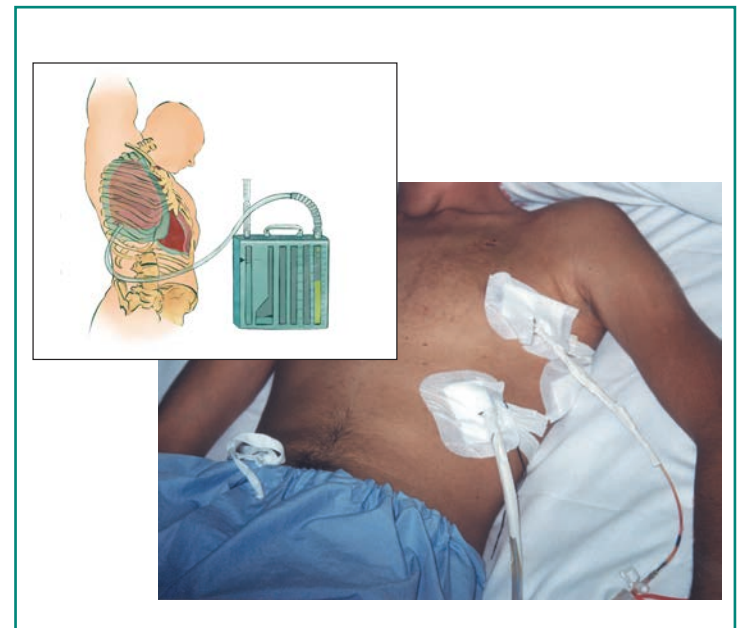
Los más frecuentes son **secundarios a metástasis de carcinoma de pulmón**, de mama y linfoma (suponen el 75% entre los tres). Es el segundo tipo de exudado más habitual. Generalmente, el líquido tiene características de exudado, sobre todo según criterios de LDH. Es la causa más frecuente de derrame hemático.

El diagnóstico se realiza por la **citología del líquido pleural** en más de la mitad de los casos (según la destreza del citólogo y el tipo de tumor, siendo más rentable en el adenocarcinoma). Si la citología en líquido pleural es negativa y la sospecha de derrame neoplásico alta, se debe practicar una **toracoscopía**.

El derrame pleural maligno indica enfermedad sistémica y se ha de valorar la quimioterapia si el tumor primario es sensible. Cuando esta no da

resultado, no se puede realizar o si es recidivante y el derrame es sintomático con disnea intensa no atribuible a otras causas, hay que evaluar tratamiento sintomático. El método de elección es la **pleurodesis química**, previa demostración de mejoría tras la evacuación del derrame mediante drenaje endotorácico (**Figura 11.7**). Puede efectuarse con diversas sustancias:

- **Talco**. Es el agente de elección. Se aplica en forma de nebulización, en toracoscopía o toracotomía. Si se indica toracoscopía con fines diagnósticos y se demuestra infiltración neoplásica, se llevará a cabo la pleurodesis en el mismo acto.
- **Tetraciclina**. Es un método doloroso y no se encuentra disponible en casi ningún centro. Prácticamente ya no se emplea.
- **Bleomicina**. Es la que presenta mayor índice de recidivas.



**Figura 11.7.** Drenaje endotorácico.

Antes de realizar un intento de sínfisis pleural, hay que comprobar que en la radiología no existe **desviación del mediastino hacia el lado del derrame**, pues eso indicaría que hay una obstrucción bronquial tumoral con atelectasia o un pulmón atrapado. En caso de colocar un drenaje, no es posible la reexpansión del pulmón y, por tanto, **no se puede llevar a cabo una pleurodesis**. En este caso, o si la pleurodesis no ha sido eficaz, el tratamiento consiste en la colocación de un **catéter tunelizado**.

## Recuerda

- Derrame pleural paraneoplásico sintomático y recidivante en ausencia de pulmón atrapado: pleurodesis química.

## Recuerda

- Exudado linfocitario con glucosa muy baja (< 30 mg/dL) y pH bajo: artritis reumatoide. En el empiema, sin embargo, predominan los neutrófilos y en la TBC, pese a tener un exudado linfocitario, la glucosa tiene valores más altos (> 60 mg/dL).

## Derrame pleural lúpico

Suele ser **bilateral de predominio izquierdo**. Es un exudado con un pH y glucosa normales o levemente disminuidos. El mejor test de cribado es la detección de ANA, anti-dsDNA o anti-ENA elevados en el líquido pleural. El complemento suele estar bajo en el líquido.

## Derrame pleural reumatoideo

Es **raro**. Predomina en varones con nódulos subcutáneos. Suele ser unilateral y de predominio derecho. Es un exudado con predominio de linfocitos, con pH bajo y LDH alta. La glucosa es menor de 30 mg/dL en el 80% de los casos. El complemento es bajo y hay un título alto de factor reumatoide. Puede comportarse como un pseudoquilotórax.

## Quilotórax

Se produce por **rotura del conducto torácico** y se acumula **linfa en el espacio pleural**. Los traumatismos ocupan el primer lugar como causa más frecuente ▶ **MIR 15-16, 124** y, en segundo lugar, se encuentran los tumores mediastínicos, como los linfomas.

Es típico el aspecto lechoso del líquido con una concentración de triglicéridos mayor de 110 mg/dL. Si dicha concentración está entre 50-110 mg/dL hace el diagnóstico dudoso, en cuyo caso es útil la determinación de quilomicrones mediante electroforesis de lipoproteínas (es patognomónico).

El tratamiento incluye, con independencia de la causa, **drenaje endotorácico y administración de octreotida** ▶ **MIR 18-19, 153**, nutrición rica en triglicéridos con ácidos grasos de cadena media (que van desde la luz intestinal a la sangre directamente, sin pasar por la linfa) o dieta absoluta y nutrición parenteral total. Si es secundario a infiltración neoplásica, es subsidiario de quimioterapia y/o radioterapia según el tumor primario. Si en 10 o 15 días no mejora, se procede a la ligadura del conducto torácico o *shunt* pleuroperitoneal. Las complicaciones de una pérdida persistente de quilo son desnutrición e inmunosupresión.

### Recuerda

- En la AR, el derrame es de predominio derecho (*right*) y en el LES, de predominio izquierdo (*left*).

## Pseudoquilotórax

Tiene un aspecto macroscópico similar al del quilotórax, aunque es **menos frecuente**. Suelen ser derrames de larga evolución, por lo que la mayoría de los pacientes presenta superficies pleurales engrosadas y, a veces, calcificadas. Las causas más frecuentes son la artritis reumatoide y la tuberculosis.

El líquido presenta colesterol elevado (> 200 mg/dL) y una concentración de triglicéridos menor de 110 mg/dL, no se detecta la presencia de quilomicrones en el líquido pleural y, en ocasiones, hay cristales de colesterol.

El tratamiento es el de la enfermedad subyacente. Pocas veces requiere drenaje o decorticación (si el paciente tiene síntomas y el pulmón subyacente es funcional).

## Sida

El derrame pleural **no es muy habitual**. La causa más frecuente es el **sarcoma de Kaposi**, aunque dada su extrañeza con los tratamientos antirretrovirales, tal vez en la actualidad sea el derrame paraneumónico. Otras causas que se deben considerar son la tuberculosis, la criptococosis y los linfomas.

## 11.2. Neoplasias pleurales primarias

### Mesotelioma maligno

Es un **tumor primitivo raro** que deriva de las células mesoteliales que tapijan la cavidad pleural (**Figura 11.8**). En la mayoría de los casos se encuentra el antecedente de exposición a asbesto. El período de latencia entre la exposición y el tumor es de 20-40 años. El derrame pleural es la manifestación más frecuente y aparece prácticamente siempre. El análisis del líquido muestra un exudado, que, en la mitad de los casos, es serosanguinolento.

En un tercio de los casos se aprecian placas pleurales. También puede cursar con osteoartropatía hipertrófica (periostitis de huesos largos, acropaquías y dolor articular) como síndrome paraneoplásico ▶ **MIR 14-15, 137**. Según avanza el tumor, reviste a todo el pulmón, el hemitórax se contrae y el mediastino se desvía hacia ese lado. La TC muestra la pleura engrosada con un margen interno irregular o nodular.

El diagnóstico suele requerir toracoscopia e, incluso, en muchos casos toracotomía, ya que la biopsia cerrada no suele discernir entre adenocarcinoma y esta neoplasia ▶ **MIR 21-22, 136; MIR 18-19, 24**.

Hasta el momento, el abordaje del tratamiento debe ser multidisciplinario, incluye radioterapia, quimioterapia y, con menor probabilidad, cirugía radical. Puede precisarse la pleurodesis.

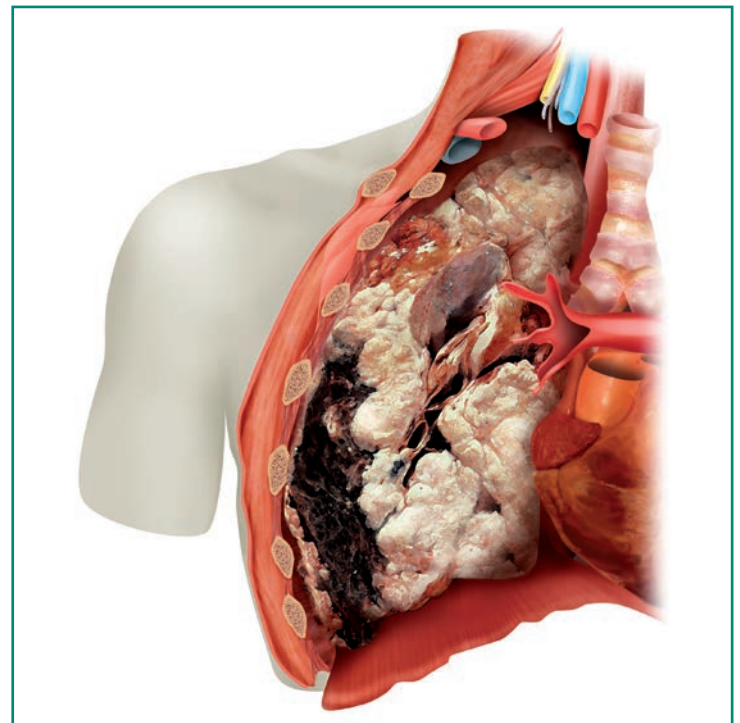


Figura 11.8. Mesotelioma pleural maligno.



## ■ Mesotelioma benigno

Es un **tumor raro** que no parece relacionarse con la exposición a asbesto. Su origen son las células subserosas multipotenciales. Suele ser asintomático. Se asocia a dos síndromes paraneoplásicos, que son la hipoglucemia (por secreción de una sustancia insulina-like) y la osteoartropatía hipertrófica.

Presenta derrame en el 10% de los casos. El diagnóstico se suele hacer con toracotomía y el tratamiento quirúrgico es eficaz.

## 11.3. Neumotórax

El neumotórax (**Figura 11.9**) es la **entrada de aire en el espacio pleural** que despegamos ambas superficies serosas y provoca un colapso pulmonar, por lo que produce disminución de la capacidad ventilatoria. La repercusión clínica depende de la reserva ventilatoria del paciente y del grado de colapso pulmonar. De este modo, un pequeño neumotórax en un paciente con EPOC grave puede inducir una insuficiencia respiratoria grave.

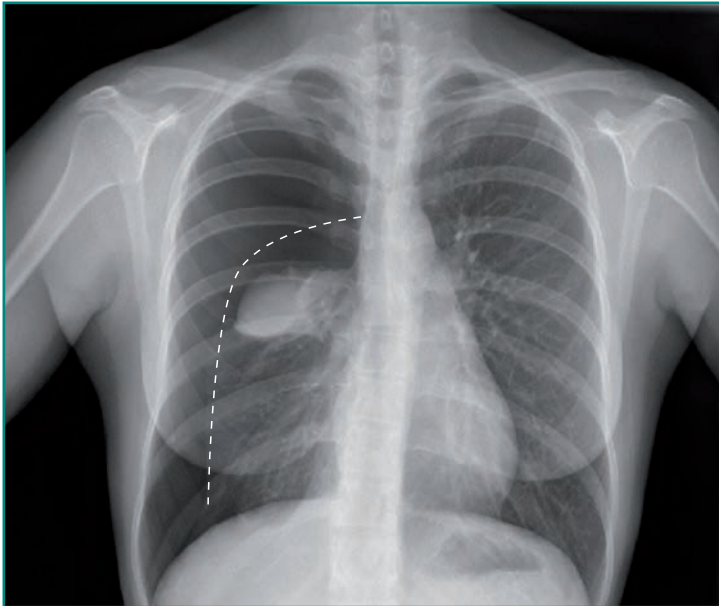


Figura 11.9. Neumotórax derecho.

## ■ Tipos

Se han clasificado distintos tipos de neumotórax:

- **Traumático.** Ocurre en relación con la entrada de aire en la cavidad pleural por un traumatismo abierto (heridas penetrantes) o cerrado (traumatismos cerrados). Incluye, asimismo, el iatrogénico, que se produce tras maniobras diagnósticas y terapéuticas sobre el pulmón, como la toracocentesis o la punción transtorácica.
- **Espontáneo.** Sucede sin traumatismo previo. El neumotórax espontáneo primario se origina sin enfermedad pulmonar previa conocida. Aparece entre los 20-40 años, con claro predominio en el sexo masculino. Los pacientes suelen ser altos, delgados y, con frecuencia, fumadores, aunque el tabaco no interviene en su patogenia. Se produce por **ruptura de bullas apicales subpleurales** ▶ MIR 12-13, 9; MIR 12-13, 10. Recidiva en la mitad de los casos. El neumotórax espontáneo secundario ocurre en pacientes con enfermedad pulmonar previa conocida, sobre todo EPOC y predomina en personas de avanzada edad.

- **Hipertensivo o a tensión.** Es una complicación muy grave que ocurre de forma aguda, donde se causa un mecanismo valvular que permite la insuflación de aire en la cavidad pleural de manera progresiva, apareciendo un colapso pulmonar total con desplazamiento contralateral del mediastino. Al tener lugar un desplazamiento del mediastino y el acodamiento de las cavas, se produce un descenso en el retorno venoso, que condiciona una disminución del gasto cardíaco y provoca un estado de *shock* hemodinámico. Esta situación requiere de un tratamiento urgente para aliviar la hiperpresión intrapleural. Es frecuente su presentación en relación con heridas penetrantes del tórax (accidentes de tráfico, traumatismos abiertos, yatrogenias).
- **Catamenial.** En relación con la menstruación. Aparece en mujeres mayores de 25 años, asociado habitualmente a endometriosis. Es frecuente la recidiva. En el tratamiento se emplean anovulatorios y, si fracasan, la pleurodesis.

## ■ Clínica

Suele existir **dolor agudo en punta de costado y disnea**, junto a **manifestaciones vegetativas** como sudoración, taquicardia y palidez. En la exploración física suele haber timpanismo y disminución o, incluso, abolición del murmullo vesicular ▶ MIR 19-20, 134.

El diagnóstico se confirma con la **radiografía de tórax** en inspiración; la placa en espiración máxima no se requiere de forma rutinaria, pero puede ser útil en el neumotórax de pequeño tamaño ▶ MIR 14-15, 64 (esta técnica también es posible emplearla en el diagnóstico de cuerpos extraños bronquiales).

## ■ Cálculo del tamaño del neumotórax

En la actualidad, el cálculo del tamaño del neumotórax se hace de forma práctica aplicando dos métodos (**Tabla 11.3**):

- **En función de la distancia del vértice pulmonar a la cúpula de la pared torácica:** un neumotórax es pequeño si esa distancia es menor de 3 cm y grande si es mayor o igual a 3 cm.
- **En función de la distancia de la pleura visceral a la pared lateral del tórax medida a nivel del hilio:** un neumotórax es pequeño si esa distancia es menor de 2 cm y grande si es mayor o igual a 2 cm.

Ambos métodos pueden usarse conjuntamente o uno solo, según el caso. Para una valoración precisa se requiere una TC torácica.

|          | PEQUEÑO | GRANDE |
|----------|---------|--------|
| <br>ACCP | < 3 cm  | > 3 cm |
| <br>BTS  | < 2 cm  | > 2 cm |

Tabla 11.3. Cálculo del tamaño de un neumotórax.

ACCP: American College of Chest Physicians; BTS: British Thoracic Society.

## ■ Tratamiento

El tratamiento del neumotórax espontáneo primario o secundario **depende del tamaño del neumotórax y, sobre todo, de la clínica**. En general, es preciso actuar frente al neumotórax que produce disnea. La edad o el tabaquismo incrementan las posibilidades de que el neumotórax sea secundario, por lo que también se tendrá en consideración.

### Neumotórax espontáneo primario

- **Pequeño y con pocos síntomas.** Observación durante un período de 3-6 h con oxigenoterapia a alto flujo, que al aumentar la presión parcial de oxígeno en el aire ectópico acelera la reabsorción del neumotórax. Si en ese período no hay progresión, el paciente puede ser dado de alta.
- **Grande o sintomático.** Aspiración simple o colocación de catéter fino conectado a una válvula unidireccional (de Heimlich) y procedimientos compatibles con el manejo ambulatorio de los pacientes. Si estos procedimientos fracasan o el paciente presenta insuficiencia respiratoria o hipotensión, se debe colocar un tubo fino de drenaje conectado a sello de agua con aspiración suave ▶ **MIR 19-20, 14; MIR 18-19, 36; MIR 17-18, 17**. El tubo torácico puede retirarse si se demuestra reexpansión pulmonar completa y ausencia de fuga aérea.

- **Prevención de recurrencia.** El procedimiento de elección para prevenir la recurrencia es la videotoroscopia o la toracotomía, con resección de bullas y pleurodesis o pleurectomía. Las indicaciones aceptadas para este procedimiento en el neumotórax espontáneo primario son segundo episodio (ya sea en el mismo hemitórax o contralateral), neumotórax bilateral simultáneo, fuga aérea persistente más de 5-7 días, profesiones de riesgo (pilotos o auxiliares de vuelo, buceadores) o embarazo.

### Neumotórax espontáneo secundario

**Requiere hospitalización siempre.** Todos deben recibir oxígeno a alta  $FiO_2$ . En los pequeños se puede intentar aspiración simple, aunque la mayoría va a necesitar colocación de tubo de toracostomía. Como el riesgo de recidiva es más alto, se recomienda cirugía tras el primer episodio, siendo las técnicas quirúrgicas las descritas en el neumotórax espontáneo primario. En pacientes de alto riesgo por mala función pulmonar o mal estado general, la alternativa es la pleurodesis química. Algunos pacientes con fuga aérea persistente y alto riesgo quirúrgico requieren manejo ambulatorio con válvula de Heimlich. En general, se debe considerar la cirugía en una fuga aérea que persiste más allá de 48 h, aunque se han descrito casos resueltos tras 14 días de aspiración continua.

## Casos clínicos

Varón de 40 años que acude a Urgencias por cuadro clínico de 2 semanas de evolución de febrícula, sudoración nocturna y dolor torácico de características pleuríticas en hemitórax izquierdo. En la exploración física se objetiva una disminución del murmullo vesicular en el tercio inferior del hemitórax izquierdo. La radiografía de tórax se muestra en la Imagen vinculada. En la toracocentesis diagnóstica se obtiene un líquido pleural amarillento con las siguientes determinaciones: pH 7,28; cociente proteínas LP/suero 0,7; cociente LDH LP/suero 0,9; celularidad con 85% de linfocitos; ADA 76 U/L. Señalar la respuesta correcta:



- 1) Hay que realizar biopsia pleural cerrada.
- 2) Se trata de una tuberculosis pleural. Hay que comenzar tratamiento específico.
- 3) Se trata de un derrame pleural paraneumónico. Hay que colocar un tubo de drenaje torácico.
- 4) Hay que repetir la toracocentesis diagnóstica para vigilar la evolución del pH del líquido pleural, colocando un tubo de drenaje torácico si disminuye por debajo de 7,20.

RC: 1

Mujer de 64 años, ingresada por neumonía en lóbulo inferior derecho, en tratamiento con antibiótico empírico. Presenta una evolución tórpida los días posteriores al ingreso, con persistencia de la fiebre, disnea y dolor de características pleuríticas en hemitórax derecho. La radiografía de tórax presenta veladura de la mitad inferior del hemitórax derecho, compatible con derrame pleural. Se realiza toracocentesis diagnóstica, obteniéndose un líquido claro de aspecto seroso, con un pH 6,95, LDH 200, glucosa 30 y el Gram del líquido es negativo. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta en este momento?

- 1) Mantener el mismo tratamiento antibiótico y nueva toracocentesis diagnóstica en 24 horas.
- 2) Cambiar el tratamiento antibiótico empíricamente, a la espera de los cultivos del líquido pleural.
- 3) Colocación de un tubo de drenaje pleural.
- 4) Solicitar una broncoscopia urgente para toma de muestras y cultivo microbiológico de las mismas.

RC: 3





# Enfermedades del mediastino y del diafragma

## Orientación MIR

Tema marginal. En el mediastino hay que conocer la división anatómica y las causas más frecuentes de lesiones en cada compartimento, junto con los síndromes paraneoplásicos asociados a cada lesión. No hay que olvidar las características radiológicas. En el diafragma puede ser suficiente con los conceptos clave.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 19-20, 71-ON
- ▶ MIR 15-16, 23
- ▶ MIR 14-15, 11; MIR 14-15, 12
- ▶ MIR 12-13, 55

## Conceptos clave

- Los tumores mediastínicos más comunes son los neurogénicos, situados en el mediastino posterior. Sin embargo, el mediastino anterior es el compartimento donde con más frecuencia aparecen masas mediastínicas.
- Los timomas se asocian a miastenia *gravis*, aplasia de la serie roja o a hipogammaglobulinemia.
- La causa más frecuente de parálisis diafragmática unilateral es la infiltración del frénico por un cáncer; si es bilateral, la causa es una lesión medular a nivel C4 o más alto.
- Una capacidad vital normal, sobre todo en decúbito supino, descarta debilidad diafragmática clínicamente significativa.
- El diagnóstico de parálisis frénica se establece por radioscopia.



## 12.1. Enfermedades del mediastino

El mediastino, desde el punto de vista clínico, se divide en **tres compartimentos** (anatómicamente, el anterior se divide en superior y anterior) (Figura 12.1):

- **Anterior o anterosuperior** (por delante y encima del corazón). Contiene el timo, cualquier extensión intratorácica de tiroides o paratiroides, el arco aórtico y sus ramas, las venas innominadas, los vasos y ganglios linfáticos. Corresponde a lo que anatómicamente son dos compartimentos, el anterior y el superior (véase el tema Recuerdo anatómico).
- **Medio** (inferoposterior al anterior). Contiene el corazón y el pericardio, la tráquea, los hilios pulmonares, algunos ganglios linfáticos y los nervios frénico y vago.
- **Posterior** (márgenes vertebrales). Contiene el esófago, la aorta descendente, las venas ácigos y hemiácigos, el conducto torácico, los ganglios linfáticos, los nervios vago y recurrente izquierdo y la cadena simpática torácica.

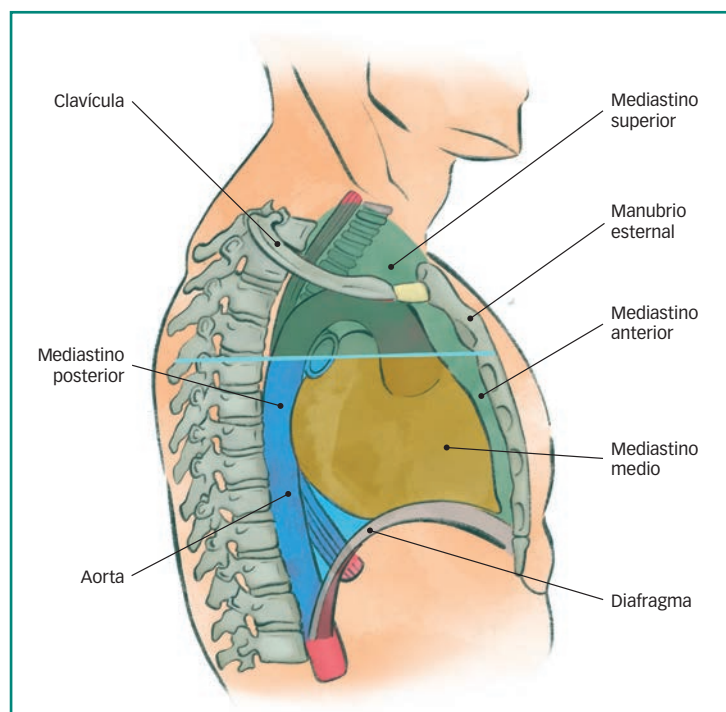


Figura 12.1. División anatómica del mediastino.

### Masa mediastínica

Los tumores más frecuentes, considerando su frecuencia global (etapa adulta e infancia), son los **neurogénicos** (Figura 12.2).



Figura 12.2. Radiografía posteroanterior y lateral de un paciente con un tumor neurogénico del mediastino posterior.

Según aparezca en compartimento anterior, medio o posterior, hay que pensar en distintas etiologías ► MIR 19-20, 71-ON (Tabla 12.1).

| COMPARTIMENTO | MASA                                                                                                                                                                         | CARACTERÍSTICAS                                                                                                                                |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anterior      | Timo                                                                                                                                                                         | La más frecuente del compartimento<br>Asociaciones:<br>• Cushing<br>• Aplasia pura serie roja<br>• Miastenia gravis<br>• Hipogammaglobulinemia |
|               | Tiroides                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                |
|               | Teratoma y otros tumores de células germinales                                                                                                                               | Calcificaciones en la masa<br>Asociación: ginecomastia, hipoglucemia, tirotoxicosis                                                            |
|               | Linfoma                                                                                                                                                                      | Asociación: hipercalcemia                                                                                                                      |
| Medio         | Quistes de desarrollo:<br>• Pericárdicos<br>• Broncogénos                                                                                                                    | Los más frecuentes del compartimento                                                                                                           |
|               | Linfoma                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                |
|               | Hernia de Morgagni                                                                                                                                                           | Localización más frecuente: ángulo cardiofrénico derecho                                                                                       |
| Posterior     | De nervios periféricos:<br>neurofibroma<br>De los ganglios simpáticos:<br>• Ganglioneuroma<br>• Neuroblastoma<br>De los paraganglios:<br>• Paraganglioma<br>• Feocromocitoma | Todos ellos son tumores neurógenos<br>Los más frecuentes del compartimento                                                                     |
|               | Linfoma                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                |
|               | Esófago<br>Quistes entéricos<br>Otros:<br>• Pseudoquiste pancreático<br>• Hernia de Bochdaleck<br>• Meningocele<br>• Hematopoyesis extramedular                              |                                                                                                                                                |
|               |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                |
|               |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                |

Tabla 12.1. Masas mediastínicas.

Es típica de las masas del mediastino ► MIR 14-15, 11 la frecuencia con que se asocian a síndromes generales. Así, por ejemplo, el **timoma** se asocia a miastenia gravis, a aplasia pura de la serie roja y a hipogammaglobulinemia; algunos tumores germinales se asocian a ginecomastia; el feocromocitoma y el ganglioneuroma, a hipertensión; el adenoma paratiroideo y el linfoma, a hipercalcemia.

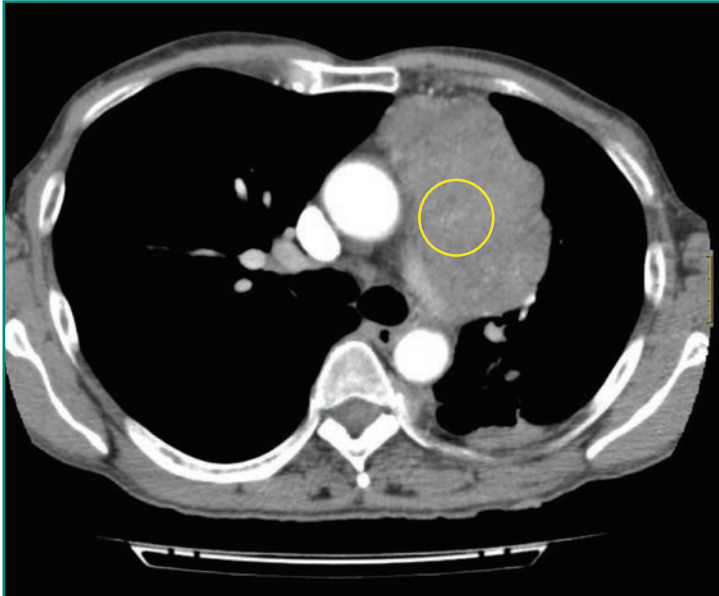
### Recuerda

- El síndrome paraneoplásico más frecuente asociado a timoma es la miastenia gravis.

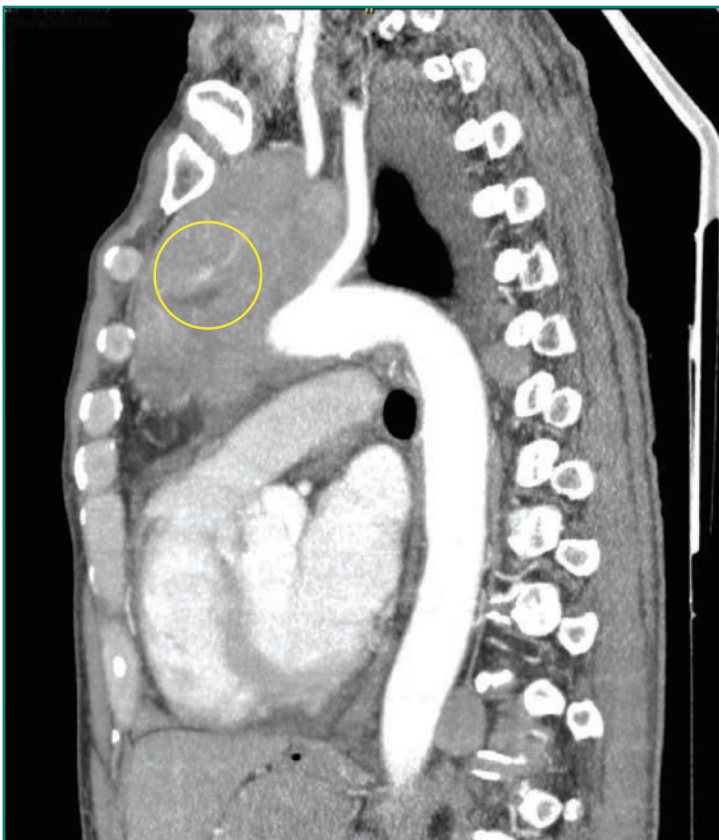


## Diagnóstico

La TC **MIR 14-15, 12** y la RMN son las técnicas de imagen más sensibles (**Figura 12.3** y **Figura 12.4**). El bocio endotorácico se diagnostica con gammagrafía con I-131, aunque se puede ver también en la TC (**Figura 12.5**).



**Figura 12.3.** Radiografía posteroanterior y lateral de un paciente con un tumor neurogénico del mediastino posterior.

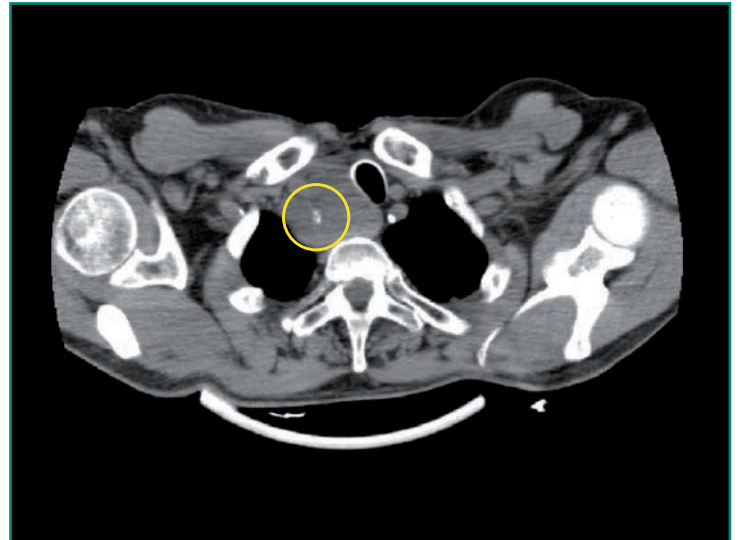


**Figura 12.4.** TC de masa mediastínica anterior (corte sagital).

El diagnóstico definitivo se suele realizar con técnicas invasivas, pues las muestras obtenidas por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) solo dan una aproximación citológica. Así, los tumores benignos se suelen diagnosticar en la pieza obtenida de una cirugía con intención curativa.

Ante la sospecha de malignidad, se realiza **cirugía con intención diagnóstica** con toma de biopsias. El abordaje diagnóstico de las masas de mediastino anterior se hará por **mediastinotomía**; el de las masas de mediastino medio requerirá **mediastinoscopia**, y las masas situadas en el mediastino posterior se evaluarán por **videotoracoscopia**, que incluso puede permitir su extirpación. Si la sospecha es que se trata de un tumor metastásico, puede intentarse la PAAF para confirmarlo.

Otras técnicas actualmente disponibles son la **punción transesofágica o transbronquial con control ecográfico**. Un dato radiológico de interés es la tendencia del teratoma a calcificarse.



**Figura 12.5.** Bocio endotorácico. Se puede observar cómo desplaza la tráquea hacia la izquierda.

### Recuerda

- Masa en mediastino anterior con calcio en su interior: teratoma.

### Recuerda

- Las cuatro **T** de las masas mediastínicas anteriores: Tiroides, Timoma, Teratoma y Terrible linfoma.

## Tratamiento

El tratamiento de elección de las masas mediastínicas es la extirpación quirúrgica, a excepción de los linfomas, germinomas y carcinoma mediastínico (radioterapia o quimioterapia).

En los timomas es de especial interés la cirugía, ya que el criterio fundamental de malignidad de estos tumores viene dado por su **capacidad de invasión local**, que se evalúa durante el propio acto quirúrgico. En ocasiones, en los pacientes que presentan una miastenia *gravis* se realiza timentomía, pese a no estar aumentado de tamaño.

Siempre que el paciente presente un timoma asociado está indicada su resección por el riesgo de agresión local. Cuando no hay timoma, pero existe miastenia *gravis*, se indica la cirugía en las formas de miastenia generalizada en pacientes con edades comprendidas entre la pubertad y los 55 años.

## Recuerda

- En los timomas, "es mejor el ojo del cirujano que el ojo del patólogo", pues aun en los invasivos, la apariencia histológica es de benignidad.

## Infecciones

### Mediastinitis aguda

Lo más frecuente es que sea una complicación posquirúrgica o bien se deba a una rotura esofágica. La rotura esofágica, a su vez, puede ser **espontánea** tras un vómito (síndrome de Boerhaave) o por **traumatismo** o **instrumentación** (esofagoscopia es la más frecuente y también sondas, balones, dilatadores...). La mediastinitis hemorrágica es una rara complicación del carbunco.

La clínica tiene un inicio brusco con fiebre, taquicardia, taquipnea, enfisema subcutáneo y signo de Hamman en la auscultación (crujido sincrónico con el latido cardíaco en decúbito lateral izquierdo).

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico inmediato, reposo digestivo y antibióticos, que, si se hace en las primeras 24 horas, reduce la mortalidad del 75% al 25%.

### Mediastinitis crónica

Puede ser una **mediastinitis granulomatosa** que progresa hacia **mediastinitis fibrosante** o un proceso de fibrosis inicial asociada a distintas etiologías (Tabla 12.2).

| TIPO                        | ETIOLOGÍA                                                                       | CLÍNICA                   | TRATAMIENTO                                                    |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Mediastinitis granulomatosa | Histoplasmosis<br>Tuberculosis                                                  | Asintomática              |                                                                |
| Fibrosis mediastínica       | Fármacos (metisergida)<br>Silicosis<br>Sífilis<br>Radiación<br>Tumores malignos | Síndrome de cava superior | Ningún tratamiento, médico o quirúrgico, se ha mostrado eficaz |

Tabla 12.2. Mediastinitis crónica.

## Neumomediastino

Se produce por **rotura de alvéolos o bullas al intersticio mediastínico** o por **lesión de la vía aérea principal o del esófago a su paso por esta estructura anatómica**. El signo de Hamman (auscultación de un crujido sincrónico con el latido cardíaco) es típico, así como el enfisema subcutá-

neo en *yugulum*. Suele ser asintomático. Se reabsorbe antes si se somete al paciente a respiración con una  $FiO_2$  elevada. Si produce compresión, se evacúa con aspiración o varias agujas hipodérmicas supraesternales.

## 12.2. Enfermedades del diafragma

### Parálisis del diafragma

#### Parálisis unilateral

Se sospecha al encontrar un hemidiafragma elevado en la radiografía de tórax posteroanterior. El diagnóstico se confirma mediante radioscopia dinámica con la "prueba del olfateo", que objetiva cómo el diafragma, durante la inspiración, o no se mueve o asciende (movimiento paradójico). Generalmente no produce síntomas.

La causa más frecuente es la infiltración del nervio frénico por una neoplasia maligna (la más habitual es el cáncer de pulmón), pero también puede ser idiopática o, a veces, por lesión del nervio frénico durante un acto quirúrgico.

#### Parálisis bilateral

Las causas más frecuentes son las lesiones medulares altas y los traumatismos torácicos. También son causas la esclerosis múltiple y las enfermedades musculares. Presenta intensa disnea, que empeora al adoptar el decúbito. La CV está disminuida, sobre todo en decúbito supino ▶ MIR 12-13, 55, y hay hipercapnia.

El tratamiento es la ventilación mecánica no invasiva y, si el nervio frénico está intacto, el marcapasos diafragmático.

### Hernias diafragmáticas

Se reconocen dos tipos de hernias: de Bochdalek y de Morgagni.

- La **hernia de Bochdalek** ▶ MIR 15-16, 23 se localiza en la zona posterolateral del tórax, más en el lado izquierdo. Ocurre con más frecuencia en lactantes. Puede contener grasa, el polo renal superior o el bazo (Figura 12.6).

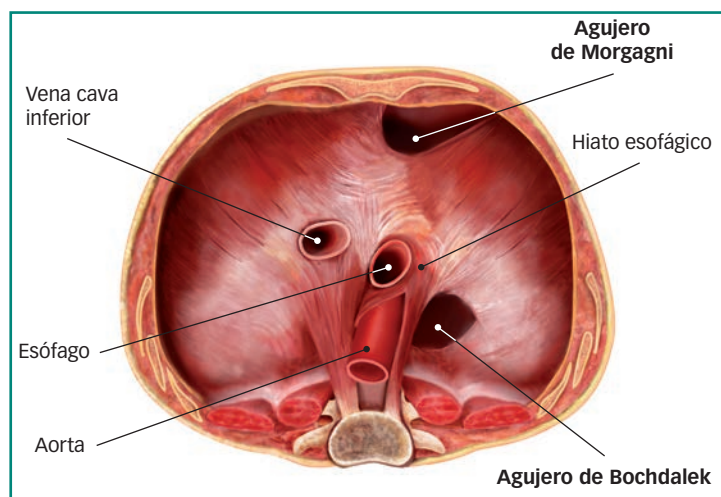


Figura 12.6. Tipos de hernias diafragmáticas.



- La **hernia de Morgagni** se **localiza en la zona anterior del tórax**, generalmente como una masa que ocupa el ángulo cardiofrénico derecho. Ocurre con mayor frecuencia en personas adultas obesas. Puede contener grasa epiploica, intestino, estómago o hígado.

El diagnóstico de las hernias del diafragma se realiza con la TC de tórax o con la radiología con contraste. Cuando son sintomáticas, se deben intervenir.

La **eventración del diafragma** es una patología consistente en una elevación del hemidiafragma por un desarrollo incompleto del músculo o por atrofia localizada que predomina en personas adultas obesas y es asintomática.

En la **Tabla 12.3** se recogen, a modo de esquema, las enfermedades diafragmáticas.

|                           | TIPOLOGÍA           | CLÍNICA                                                                          | DIAGNÓSTICO                                                         | TRATAMIENTO                                                                                                          |
|---------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parálisis                 | Unilateral          | Dificultad para respirar<br>Cansancio<br>Dificultad para dormir<br>Asintomáticas | Radioscopia dinámica con la prueba “del olfateo”<br>Electromiograma | Estimulación diafragmática<br>Plicatura del diafragma<br>Ventilación mecánica no invasiva<br>Marcapaso diafragmático |
|                           | Bilateral           |                                                                                  |                                                                     |                                                                                                                      |
|                           | Hernia de Bochdalek |                                                                                  |                                                                     |                                                                                                                      |
| Hernia                    | Hernia de Morgagni  | Problemas respiratorios y/o gastrointestinales                                   | TC de tórax<br>Radiología con contraste                             | Reducción quirúrgica (laparotomía o toracotomía)                                                                     |
| Eventración del diafragma |                     | Asintomática                                                                     | TC de pared abdominal                                               | Cirugía                                                                                                              |

Tabla 12.3. Enfermedades diafragmáticas.

## Casos clínicos

Mujer de 38 años, asintomática, a quien, en la primera radiografía rutinaria laboral que se le practica, se le descubre la existencia de una imagen tumoral en mediastino anterior, bien delimitada, de 15 cm de diámetro mayor. En la tomografía se observa que la masa tumoral tiene distintas densidades, con zonas diseminadas de calcificación. El diagnóstico más probable es:

- 1) Neuroblastoma.
- 2) Teratoma.
- 3) Quiste pericárdico.
- 4) Quiste broncogénico.

RC: 2





# Neoplasias pulmonares

## Orientación MIR

Tema fundamental. Es imprescindible conocer muy bien la clasificación TNM. Los conceptos clave habrán de guiar en los datos clínicos que se deben saber. No hay que olvidar la valoración preoperatoria y el tratamiento, en especial los criterios de resecabilidad, así como las nuevas modalidades de tratamiento para la enfermedad metastásica.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 151
- ▶ MIR 22-23, 25; MIR 22-23, 201
- ▶ MIR 20-21, 11; MIR 20-21, 142
- ▶ MIR 19-20, 72; MIR 19-20, 127; MIR 19-20, 185-ON
- ▶ MIR 18-19, 1; MIR 18-19, 22
- ▶ MIR 17-18, 147; MIR 17-18, 187
- ▶ MIR 16-17, 4; MIR 16-17, 23; MIR 16-17, 211; MIR 16-17, 213-NR
- ▶ MIR 15-16, 125; MIR 15-16, 127; MIR 15-16, 203
- ▶ MIR 14-15, 66; MIR 14-15, 67; MIR 14-15, 138
- ▶ MIR 13-14, 7; MIR 13-14, 8; MIR 13-14, 36-NR; MIR 13-14, 167; MIR 13-14, 168
- ▶ MIR 12-13, 7; MIR 12-13, 8

## Conceptos clave

- ⊙ El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente.
- ⊙ La causa más habitual de síndrome de Pancoast es el carcinoma epidermoide.
- ⊙ El carcinoma microcítico es la causa más frecuente de síndrome de la vena cava superior.
- ⊙ La hipercalcemia es un síndrome paraneoplásico producido por el carcinoma epidermoide.
- ⊙ El carcinoma microcítico es la variedad que más síndromes paraneoplásicos produce. Destacan el SIADH (hiponatremia) y el síndrome de Cushing.

## 13.1. Tumores malignos

### Generalidades

El cáncer de pulmón es el **segundo tumor maligno más frecuente** (superado en el hombre por el cáncer de próstata y en la mujer por el de mama y, en algunas series, también por el de colon). Sin embargo, es la primera causa de muerte por tumores malignos, tanto en hombres como en mujeres.

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y el tratamiento que se han producido en los últimos años, la supervivencia a los 5 años solo alcanza el 12-15%. La supervivencia por estadios se muestra en la **Tabla 13.1**. Como se puede observar, el principal determinante de la supervivencia es el **grado de extensión tumoral en el momento del diagnóstico**.

Más del 90% de las neoplasias pulmonares primarias son tumores malignos. Aunque las metástasis pulmonares de tumores de otro origen son muy frecuentes, el pulmón es uno de los pocos órganos en el que son más comunes los tumores primarios que los metastásicos.

| ESTADIO | SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%) |
|---------|----------------------------|
| IA1     | 92                         |
| IA2     | 83                         |
| IA3     | 77                         |
| IB      | 68                         |
| IIA     | 60                         |
| IIB     | 53                         |
| IIIA    | 36                         |
| IIIB    | 26                         |
| IIIC    | 13                         |
| IVA     | 10                         |
| IVB     | 0                          |

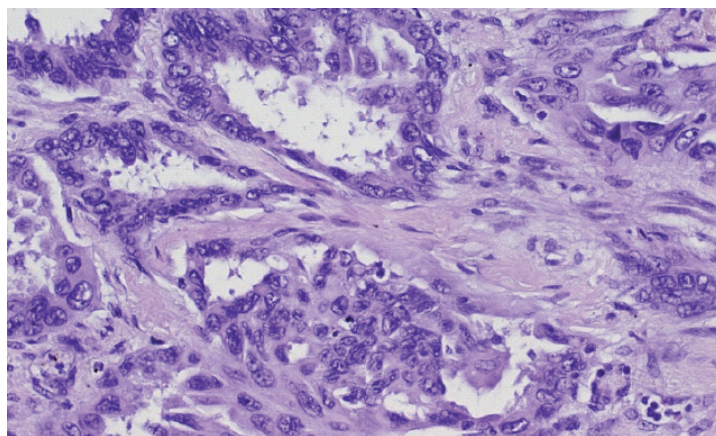
**Tabla 13.1.** Supervivencia por estadios en el cáncer de pulmón.

### Anatomía patológica

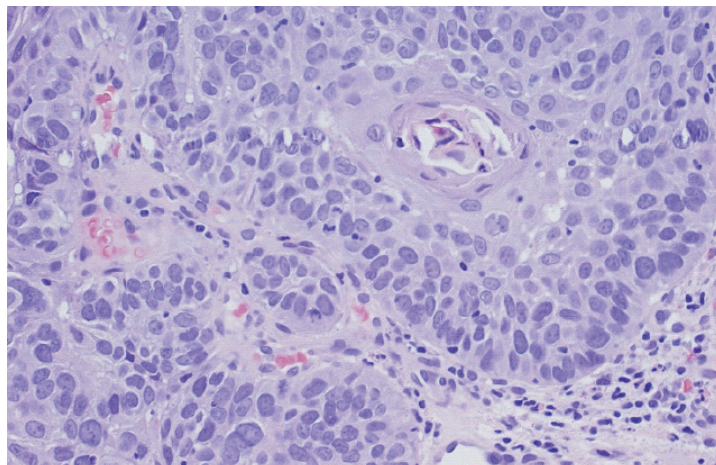
Se conocen **cuatro variedades histológicas fundamentales** de tumores malignos:

- **Adenocarcinoma.** Formado por células tumorales de gran tamaño cuya característica más relevante es la producción de mucina y la existencia de estructuras tubulares o glandulares (**Figura 13.1**).
- **Carcinoma epidermoide.** Se caracteriza por la existencia de áreas de queratinización, puentes intercelulares (desmosomas) y perlas córneas (**Figura 13.2**) ▶ MIR 16-17, 4.
- **Carcinoma de células grandes.** Tumor indiferenciado que, por sus características morfológicas, no permite su clasificación como adenocarcinoma o epidermoide.
- **Carcinomas neuroendocrinos.** Grupo heterogéneo de neoplasias con morfología, comportamiento y pronóstico muy diferente. Se clasifican en función de sus características microscópicas:
  - **Menos de 2 mitosis** por campo de 2 mm<sup>2</sup> (10 campos de gran aumento) y ausencia de necrosis: carcinoide típico.
  - **De 2 a 10 mitosis** por campo de 2 mm<sup>2</sup> o presencia de necrosis: carcinoide atípico.

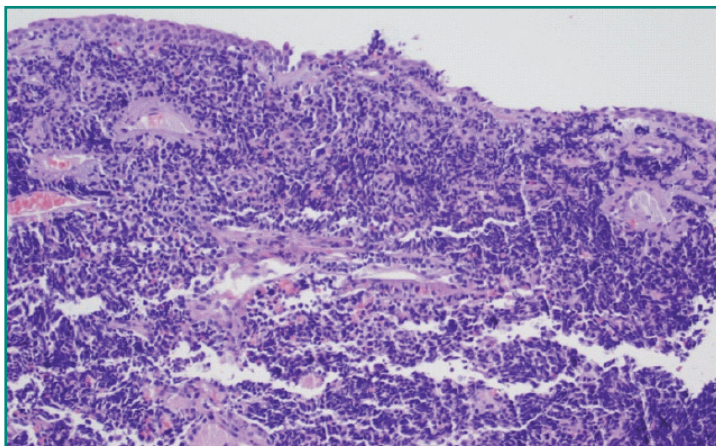
- **Más de 10 mitosis** por campo de 2 mm<sup>2</sup> (frecuentemente también con necrosis):
  - › **Morfología de células grandes**, con baja relación núcleo/citoplasma, cromatina fina o vesicular, con nucléolo: carcinoma neuroendocrino de células grandes.
  - › **Morfología de células pequeñas**, citoplasma escaso, cromatina finamente granular, sin nucléolo: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, también llamado de células en grano de avena, *oat cell* o microcítico (**Figura 13.3**).



**Figura 13.1.** Adenocarcinoma de pulmón (cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara).



**Figura 13.2.** Carcinoma epidermoide de pulmón (cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara).



**Figura 13.3.** Carcinoma microcítico de pulmón (cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara).



Es mucho **más frecuente el no microcítico** (85% de los casos) que el microcítico (10-15% de los casos).

En cuanto a tipos histológicos concretos, el **más común en España** es el **adenocarcinoma**, seguido del epidermoide y del microcítico. El adenocarcinoma es el tipo histológico más habitual en pacientes jóvenes (< 45 años), en mujeres o en no fumadores; puede originarse sobre zonas cicatriciales antiguas, por ejemplo, tuberculosas. También parece haber un incremento de riesgo en pacientes con EPOC y con fibrosis pulmonar idiopática. Dentro del no microcítico es el que más tendencia tiene a diseminarse. Incluye un raro subtipo histológico llamado adenocarcinoma de crecimiento lepidico (antiguo bronquioloalveolar), de carácter poco invasor.

El **carcinoma epidermoide**, también llamado escamoso o espinocelular, es el que con más frecuencia se cavita (más del 20%).

El **microcítico** es, con mucho, el tipo histológico más frecuente dentro de los neuroendocrinos pulmonares. Además, es el tipo histológico de cáncer de pulmón que se disemina con mayor frecuencia, tanto por vía linfática (adenopatías regionales) como hematológica (metástasis a distancia); es, por tanto, el tipo histológico que condiciona un peor pronóstico, a pesar de ser el más quimiosensible.

Las muestras pequeñas de biopsia y las muestras citológicas no siempre permiten (en especial en el carcinoma no microcítico) un diagnóstico morfológico certero del tipo histológico. Para ello, puede ser de gran ayuda la utilización de **inmunohistoquímica**:

- El **adenocarcinoma** de pulmón expresa, en la mayoría de los casos, los **marcadores TTF-1 y napsina A** (lo que también es útil para diferenciar el origen pulmonar o extrapulmonar, ya que el adenocarcinoma de origen distinto al pulmonar no expresa TTF-1, salvo el tiroideo, en cuyo caso es positiva la tiroglobulina).
- El **carcinoma epidermoide** expresa los **marcadores p40 y p63**.
- Los **tumores neuroendocrinos** expresan **CD56, cromogranina y sinaptofisina**.

El diagnóstico de certeza de carcinoma de células grandes requiere el examen de la pieza de resección quirúrgica. En las muestras pequeñas de biopsia y en las muestras citológicas, si los datos morfológicos o de inmunohistoquímica no permiten diagnosticar adenocarcinoma, epidermoide o células pequeñas, se habla de carcinoma no célula pequeña.

## Recordar

- El carcinoma microcítico es el más agresivo, el más quimiosensible y el de peor pronóstico.

## ■ Etiología

Existe una clara relación entre el consumo de tabaco, sobre todo de cigarrillos, y el cáncer de pulmón. Esta asociación se observa en el 90% de los pacientes. Algunos contaminantes ambientales, como el asbesto o el radón, son también factores de riesgo para desarrollar una neoplasia pulmonar y, además, potencian el efecto carcinogénico del tabaco. El riesgo relativo aumenta más de 10 veces en los fumadores activos y 1,5 veces en

los pasivos **MIR 15-16, 203**. Hay una relación manifiesta entre el riesgo de aparición y la tasa de mortalidad por carcinoma pulmonar y la cantidad total de cigarrillos fumados. Al dejar de fumar disminuye el riesgo, aunque nunca llega a ser igual al de un no fumador.

Otros factores de riesgo conocidos son: arsénico, bisclorometiléter, cromo hexavalente, níquel e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Presenta su máxima incidencia entre los 55 y 65 años. Es más frecuente en hombres, aunque la incidencia en mujeres ha aumentado de manera considerable.

## ■ Alteraciones genéticas

**No existe un patrón de herencia mendeliano** en el cáncer de pulmón, aunque se ha observado una incidencia superior en aquellos pacientes con capacidad para inducir la enzima P-450, en concreto polimorfismos del CYP1A1. Los familiares de primer grado de pacientes con esta neoplasia presentan entre dos y tres veces más probabilidad de padecerla.

La base molecular del cáncer de pulmón es la **acumulación gradual de cambios genéticos y epigenéticos en el núcleo celular**. Estos cambios conducen al debilitamiento de la estructura del ADN y a su mayor susceptibilidad a mutaciones posteriores. Debido al proceso neoplásico, las células ya no están sometidas a los mecanismos que controlan su división y ubicación. Esto está causado por irregularidades en la célula, en la regulación del ciclo (mutaciones de protooncogenes y genes supresores) y trastornos en los procesos de reparación del ADN.

Otras alteraciones que pueden afectar a la progresión tumoral son: el aumento de la expresión de factores de crecimiento, la angiogénesis sostenida, la evasión de la apoptosis (por mutaciones de genes antiapoptóticos y proapoptóticos) y el potencial replicativo ilimitado.

El modelo de carcinogénesis de múltiples etapas se asocia con cambios moleculares que se acumulan de manera gradual. La formación del cáncer requiere alteraciones somáticas (*hits*) que ocurren en las células cancerosas. Los primeros cambios moleculares que ocurren en el epitelio bronquial son alteraciones de los microsatélites, es decir, las extensiones o las deleciones de pequeños fragmentos repetidos de ADN, que aparecen como inestabilidad de microsatélites (cambio de alelo) o pérdida de heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*), que es la ausencia de un alelo normalmente presente. Se cree que se necesitan tres o más alteraciones, como mínimo, para que una célula se transforme en neoplásica, mientras que la progresión del tumor y las metástasis requieren más alteraciones adicionales del ADN.

El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor carga mutacional (3,5-4 por megabase), muy alta si lo comparamos con las 0,33 por megabase del cáncer de próstata o la media de 1,8 por megabase en el cáncer en general.

Los protooncogenes alterados más frecuentes en el cáncer de pulmón son los de las familias MYC (fundamentalmente c-MYC), RAS (sobre todo, k-RAS) y HER (en concreto, HER2/neu o ERBB2). En cuanto a los genes supresores (antioncogenes), los alterados con más frecuencia son el TP53, el RB y el CDKN2A (p16). La **alteración cromosómica más frecuente es la LOH en el brazo corto del cromosoma 3**, aunque no se ha identificado todavía el gen supresor concreto responsable.



Las alteraciones más habituales, tanto en el carcinoma microcítico como en el no microcítico, se resumen en la **Tabla 13.2** ► **MIR 23-24, 151**.

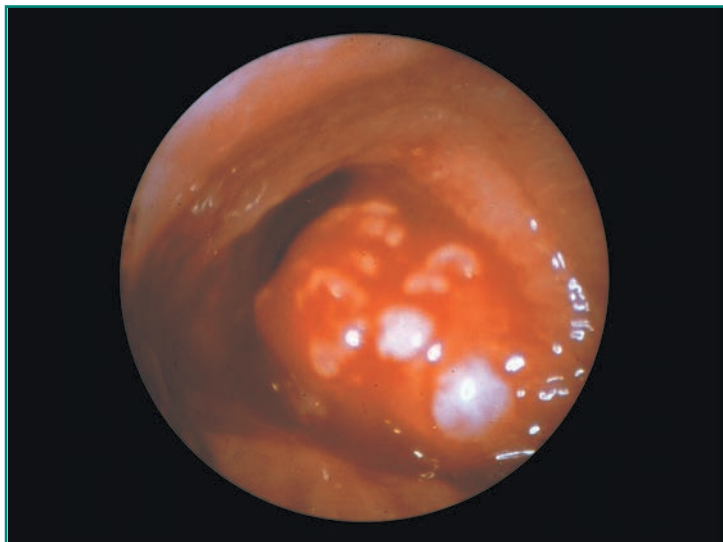
| GEN                      | NO MICROCÍTICO | MICROCÍTICO | CROMOSOMA |
|--------------------------|----------------|-------------|-----------|
| <b>Oncogenes:</b>        |                |             |           |
| k-RAS                    | 15-20%         | < 1%        | 12p       |
| c-MYC                    | 5-10%          | 15-30%      | 8q        |
| HER2/neu                 | 30%            | 0%          | 17q       |
| <b>Genes supresores:</b> |                |             |           |
| TP53                     | 40-60%         | 40-100%     | 17p       |
| RB                       | 15-30%         | 90%         | 13q       |
| CDKN2A (p16)             | 10-70%         | < 10%       | 9p        |
| LOH 3p                   | 90%            | 100%        | 3p        |

**Tabla 13.2.** Alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer de pulmón.

## Clínica

El cáncer de pulmón puede permanecer silente durante meses, por lo que, en el momento del diagnóstico, solo la quinta parte se encuentra en un estadio localizado.

Tanto la clínica como la radiografía de tórax dependen de la localización del tumor. Se dividen en **carcinomas centrales o proximales** ► **MIR 13-14, 7; MIR 13-14, 8; MIR 12-13, 7** (visibles mediante broncoscopia [Figura 13.4]) y **carcinomas periféricos**. El epidermoide y el de células pequeñas suelen aparecer como una masa en grandes bronquios (centrales) ► **MIR 12-13, 8**. El adenocarcinoma y el de células grandes suelen hacerlo como masa periférica, a veces con afectación pleural (periféricos).



**Figura 13.4.** Imagen endoscópica de una neoplasia pulmonar central.

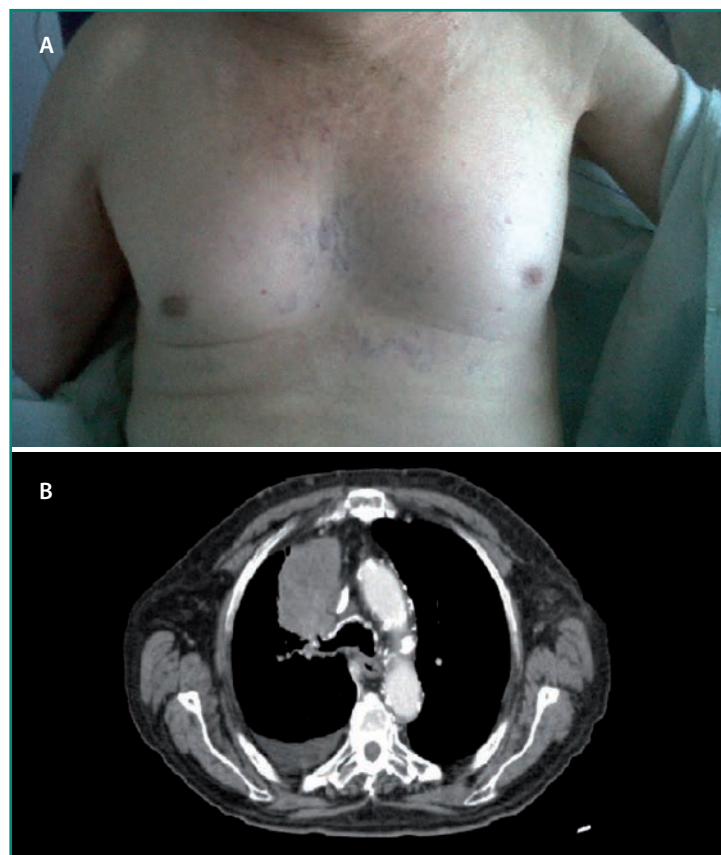
Los **tumores centrales** provocan aumento de la tos, la expectoración hemoptoica (en fumadores mayores de 40 años es indicación de broncoscopia, aunque la radiografía sea normal). Si es de mayor tamaño, puede originar atelectasia por obstrucción completa de la luz bronquial (el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de atelectasia obstructiva) ► **MIR 16-17, 23**, lo que puede provocar infección del parénquima distal y producirse una neumonía obstructiva (con fiebre y tos productiva), que no se resuelve totalmente con el tratamiento antibiótico o es recidivante en la misma localización. A veces hay disnea, sibilancias y estridor.

Los **tumores periféricos**, por lo general, no dan síntomas hasta fases avanzadas, en las que pueden causar dolor por afectación de la pleura o la pared costal y derrame pleural maligno (el que lo hace con mayor frecuencia es el adenocarcinoma). Con cierta frecuencia suponen un hallazgo radiológico como nódulo pulmonar solitario. El adenocarcinoma de crecimiento lepidico tiende a diseminarse por vía bronquial, por lo que puede presentarse como masa periférica única o múltiple o como un infiltrado alveolar que, dada su localización en la zona donde se produce el intercambio gaseoso, origina disnea e hipoxemia, con producción de esputo abundante.

Por **invasión de estructuras adyacentes o adenopatías regionales** se puede causar obstrucción traqueal, disfagia por compresión del esófago, disfonía por lesión del nervio laríngeo recurrente ► **MIR 15-16, 127**, parálisis del frénico (que causa elevación hemidiafragmática), síndrome de la vena cava superior, invasión del pericardio con taponamiento cardíaco, etc.

El **síndrome de la vena cava superior** provoca edema de cuello y parte superior del tórax (edema en esclavina), circulación colateral, inyección conjuntival y cefalea (Figura 13.5). La causa más frecuente de síndrome de la vena cava superior de origen tumoral es el cáncer de pulmón ► **MIR 22-23, 201**, seguido del linfoma.

El microcítico tiene más tendencia a provocarlo (aparece en un 10% de los casos de microcítico) que el no microcítico (aparece en un 4% de los casos de no microcítico), pero como la frecuencia del no microcítico es mucho mayor, la causa más frecuente de síndrome de la vena cava superior de origen tumoral es el carcinoma no microcítico (50% de los casos) seguido del microcítico (25%) y del linfoma (10%).



**Figura 13.5.** Síndrome de la vena cava superior. (A) Se aprecia con claridad la circulación colateral en el tórax y el edema de cuello (edema en esclavina). (B) TC pulmonar.



## Recorda

- En presencia de derrame pleural, la histología más probable es adenocarcinoma (tumor periférico).

El **síndrome de Pancoast** ► MIR 14-15, 67; MIR 13-14, 36-NR se produce por crecimiento local de un tumor del vértice pulmonar (sulcus superior), que penetra con facilidad en el canal neural y destruye las raíces nerviosas octava cervical y primera y segunda torácicas (Figuras 13.6 y Figura 13.7).

Su causa más frecuente es el cáncer de pulmón, especialmente el epidermoide. Cursa con dolor en el hombro, irradiado por el borde cubital del brazo. A menudo coexiste con afectación del simpático cervical (ganglio estrellado), que provoca el síndrome de Claude Bernard-Horner (Figura 13.8) que consiste en miosis, ptosis, enoftalmos y anhidrosis ipsilaterales.

La diseminación linfática produce **adenopatías regionales**, cuya evaluación es fundamental para establecer el estadio y, a veces, origina una linfangitis pulmonar carcinomatosa con disnea y un patrón intersticial en la radiografía de tórax.

Las **metástasis hematógenas** son muy frecuentes y pueden afectar a casi cualquier órgano, pero, sobre todo, aparecen en hígado, cerebro, hueso, médula ósea y suprarrenales, produciendo clínica en esas localizaciones (alteraciones neurológicas, fracturas patológicas o dolor óseo, colestasis disociada, reacción leucoeritroblástica). No es infrecuente la diseminación hematógena al pulmón contralateral.

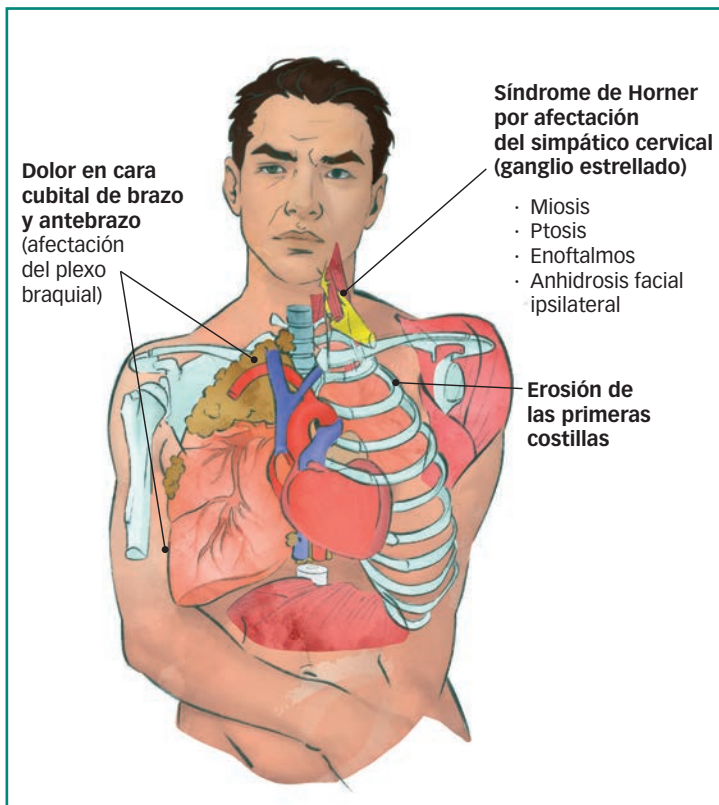


Figura 13.6. Síndrome de Pancoast.

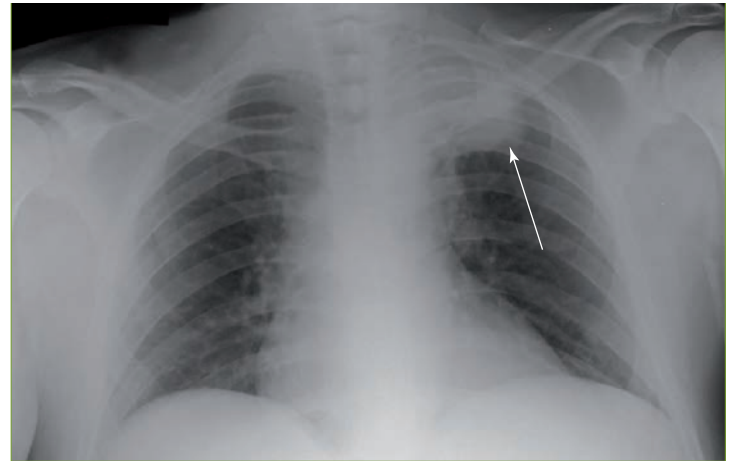


Figura 13.7. Tumor de Pancoast.



Figura 13.8. Síndrome de Horner (tumor de Pancoast).

Los **síndromes paraneoplásicos** son frecuentes. El mayor causante es el microcítico, debido a su naturaleza neuroendocrina. Los que con mayor frecuencia aparecen en cada uno de los tipos histológicos son:

- **Microcítico.** Síndrome de secreción inadecuada de ADH (curso típicamente con hiponatremia), síndrome de Cushing (por secreción ectópica de ACTH), síndrome de Eaton-Lambert (debilidad muscular, similar a la miastenia gravis, pero a diferencia de esta, con los esfuerzos repetidos mejora la respuesta muscular) ► MIR 16-17, 213-NR y ceguera retiniana.
- **Epidermoide.** Hipercalcemia e hipofosfatemia, por producción de una sustancia PTH-like.
- **Adenocarcinoma.** Osteoartropatía hipertrófica (periostitis que suele afectar a los huesos largos y cursa con dolor y tumefacción).
- **Células grandes.** Ginecomastia.

Un tercio de los pacientes presenta síndrome constitucional, con astenia, anorexia, pérdida de peso e incluso inmunodepresión.

Aparecen acropaquias (dedos en palillo de tambor) hasta en el 30% de los pacientes ► MIR 15-16, 125. Pueden aparecer en cualquier tipo histológico, aunque son más frecuentes en el no microcítico.

Menos comúnmente se observan **otros síndromes** como neuropatías periféricas sensitivas, degeneración cerebelosa subaguda o disfunción cortical (más habitual en el oat cell), asociados a distintos anticuerpos antineuronales anti SOX-1, anti-Hu, anti-CRMP5, ANNA-3, anti-Yo o frente a canales del sodio tipo P/Q, dermatopolimiositis, tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau), endocarditis aséptica trombótica (endocarditis marántica),



coagulación intravascular diseminada (CID), anemia normocítica normocrómica, eritema *gyratum repens*, acantosis *nigricans* y glomerulonefritis membranosa.

## ■ Diagnóstico

Requiere **confirmación histológica**. Por lo general, la muestra se obtiene mediante broncoscopia y realización de biopsia bronquial (si es central) ► **MIR 18-19, 1** o transbronquial (si es periférico). En estas últimas, si la broncoscopia no es diagnóstica, se puede practicar PAAF o, mejor aún, BAG (biopsia con aguja gruesa) guiada por TC.

Una vez diagnosticado, es fundamental determinar la localización y el grado de extensión del tumor (estadificación), así como la valoración de la operabilidad en los pacientes potencialmente resecables.

## ■ Estadificación

La estadificación del cáncer de pulmón es una forma de clasificación que permite conocer el **grado de extensión tumoral** y las opciones terapéuticas disponibles en cada estadio.

### Carcinoma microcítico

En la actualidad se utiliza la TNM (**Tabla 13.3**), igual que en el no microcítico. No obstante, históricamente se ha empleado una forma más simple de estadificación que también conviene conocer ► **MIR 14-15, 138**:

- **Enfermedad localizada (limitada)**. Indica que la enfermedad está confinada a un hemitórax y a sus ganglios regionales (campo tolerable de radioterapia torácica). Comprende enfermedad confinada a un hemitórax (incluidos ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales) y afectación de ganglios supraclaviculares homolaterales. Se excluyen el derrame pleural y pericárdico malignos.

|                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T<br>(TUMOR PRIMARIO)         | Tx        | El tumor primario no se puede evaluar, o se ha demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero sin visualizarse por pruebas de imagen o broncoscopia                                                                                                                                                                                                                      |
|                               | T0        | No hay evidencia de tumor primario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                               | Tis       | Carcinoma <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                               | Tis(AIS)  | Adenocarcinoma <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               | Tis(SCIS) | Carcinoma escamoso <i>in situ</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                               | T1        | Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (esto es, no afecta al bronquio principal) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                        |
|                               | T1mi      | Adenocarcinoma mínimamente invasivo <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                               | T1a       | Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                               | T1b       | Tumor > 1 cm y ≤ 2 cm en su diámetro mayor <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                               | T1c       | Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm en su diámetro mayor <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                               | T2        | Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm en su diámetro mayor, o tumor con cualquiera de las siguientes características <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afecta a bronquio principal, pero sin llegar a invadir la carina</li> <li>• Invade la pleura visceral</li> <li>• Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o a todo el pulmón</li> </ul> |
|                               | T2a       | Tumor > 3 cm y ≤ 4 cm en su diámetro mayor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                               | T2b       | Tumor > 4 cm y ≤ 5 cm en su diámetro mayor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                               | T3        | Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm en su diámetro mayor, o bien que cumpla alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulo(s) satélite(s) tumoral(es) en el mismo lóbulo que el tumor primario</li> <li>• Invasión directa de pleura parietal, pared torácica, pericardio parietal, nervio frénico, o tumores del <i>sulcus</i> superior (Pancoast)</li> </ul>                                        |
|                               | T4        | Tumor > 7 cm en su diámetro mayor, o bien que cumpla alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulo(s) satélite(s) tumoral(es) en el mismo pulmón, pero en distinto lóbulo que el tumor primario</li> <li>• Invasión directa de diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina traqueal</li> </ul>              |
| N<br>(GANGLIOS REGIONALES)    | Nx        | Los ganglios regionales no se pueden valorar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                               | N0        | No hay afectación tumoral de los ganglios regionales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                               | N1        | Hay afectación tumoral en ganglios peribronquiales, intrapulmonares y/o hiliares, ipsilaterales, incluyendo su afectación por extensión directa                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                               | N2        | Hay afectación tumoral en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en ganglios subcarinales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               | N3        | Hay afectación tumoral en ganglios contralaterales (mediastínicos y/o hiliares), o bien en ganglios supraclaviculares o escalénicos (ipsilaterales o contralaterales)                                                                                                                                                                                                                                              |
| M<br>(METÁSTASIS A DISTANCIA) | M0        | No hay metástasis a distancia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               | M1        | Hay metástasis a distancia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                               | M1a       | Nódulo(s) tumoral(es) en el pulmón contralateral, o nódulo(s) tumoral(es) pleural(es) o pericárdico(s), o derrame pleural o pericárdico maligna                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                               | M1b       | Metástasis extratorácica única <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                               | M1c       | Metástasis extratorácicas múltiples, en uno o en varios órganos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

a El infrecuente tumor de cualquier tamaño que se extiende superficialmente que tiene su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1a.

b Adenocarcinoma solitario, ≤ 3 cm con patrón predominantemente lepidico y ≤ 5 mm de invasión en cualquier foco.

c Los tumores T2 con estas características se clasifican como T2a si son ≤ 4 cm en su diámetro mayor o si el tamaño no se puede determinar; y T2b si son > 4 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor.

d La mayoría de derrames pleurales (y pericárdicos) con cáncer de pulmón se deben al tumor. En algunos pocos pacientes, sin embargo, múltiples exámenes microscópicos del líquido pleural (o pericárdico) son negativos para tumor y el líquido no es sanguinolento y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debe excluirse como descriptor de la estadificación.

e Esto incluye la afectación tumoral de un ganglio linfático distante (no regional).

**Tabla 13.3.** Clasificación TNM del cáncer de pulmón.



- **Enfermedad avanzada (extendida).** No abarcable por la radioterapia (supera los límites anteriores). Es la forma más frecuente de presentación. Incluye la existencia de derrame pleural o pericárdico malignos y la presencia de metástasis a distancia.

## Carcinoma no microcítico

La estadificación del carcinoma no microcítico se realiza según el sistema internacional TNM (Tabla 13.3). Los datos relevantes de esta clasificación son:

- Cuando el tumor presenta **invasión directa** de un órgano o una estructura extrapulmonar es T4, excepto la pleura visceral (que es T2), y la pleura parietal, la pared torácica, el pericardio parietal, el nervio frénico o *sulcus* superior (que son T3).
- Si existe **nódulo satélite tumoral** puede ser T3 (si está en el mismo lóbulo que el tumor primario), T4 (si se sitúa en distinto lóbulo del mismo pulmón) o M1A (si está en el pulmón contralateral).
- La existencia de **metástasis a distancia es M1**. Si son intratorácicas es M1A, si es extratorácica única es M1B, y si son extratorácicas múltiples es M1C.
- La **afectación de un bronquio principal** es T2, pero si esa afectación llega a la carina es T4.

Así, se definen diversos estadios tumorales (Tabla 13.4) ▶ MIR 13-14, 167.

| ESTADIO                 | T                             | N                        | M                    |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Carcinoma oculto</b> | Tx                            | N0                       | M0                   |
| <b>0</b>                | Tis                           | N0                       | M0                   |
| <b>IA1</b>              | T1mi, T1a                     | N0                       | M0                   |
| <b>IA2</b>              | T1b                           | N0                       | M0                   |
| <b>IA3</b>              | T1c                           | N0                       | M0                   |
| <b>IB</b>               | T2a                           | N0                       | M0                   |
| <b>IIA</b>              | T2b                           | N0                       | M0                   |
| <b>IIB</b>              | • T1abc, T2ab<br>• T3         | • N1<br>• N0             | • M0<br>• M0         |
| <b>IIIA</b>             | • T1abc, T2ab<br>• T3<br>• T4 | • N2<br>• N1<br>• N0, N1 | • M0<br>• M0<br>• M0 |
| <b>IIIB</b>             | • T1abc, T2ab<br>• T3, T4     | • N3<br>• N2             | • M0<br>• M0         |
| <b>IIIC</b>             | T3, T4                        | N3                       | M0                   |
| <b>IVA</b>              | Cualquier T                   | Cualquier N              | M1ab                 |
| <b>IVB</b>              | Cualquier T                   | Cualquier N              | M1c                  |

Tabla 13.4. Estadios TNM en el cáncer de pulmón.

## Métodos de estadificación

A continuación, vamos a ver los métodos de estadificación.

### Evaluación de la extensión tumoral en el carcinoma no microcítico

#### ● Evaluación de la extensión tumoral intratorácica

- **Radiografía simple de tórax.** Es la primera prueba a realizar cuando existe sospecha clínica de cáncer de pulmón. Radiológicamente, un cáncer de pulmón puede presentarse de varias formas: nódulo pul-

monar, masa pulmonar ▶ MIR 15-16, 127; MIR 12-13, 7, atelectasia ▶ MIR 22-23, 25; MIR 18-19, 22; MIR 13-14, 7; MIR 13-14, 8, infiltrado alveolar (en los casos de adenocarcinoma de crecimiento lepidico o de neumonía obstructiva) o una combinación de las anteriores (es clásico el signo de la S de Golden, una combinación de masa hilar y atelectasia del lóbulo superior).

- **TC de tórax y abdomen superior.** Está indicada en todos los casos. Permite evaluar la extensión mediastínica, pleural, a la pared torácica y la existencia de adenopatías mediastínicas patológicas (diámetro menor > 1 cm), así como la afectación abdominal.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET).** Se fundamenta en que la actividad metabólica de las células tumorales es superior a la de las células normales, lo que se evidencia con la utilización de un metabolito marcado con un isótopo radiactivo (18F-fluorodesoxiglucosa). Es más sensible y más específica que la TC convencional para la detección de adenopatías tumorales intratorácicas y metástasis a distancia; sin embargo, los hallazgos requieren confirmación citohistológica siempre que sean relevantes para el tratamiento. Se debe realizar PET siempre que no haya evidencia de enfermedad metastásica en más de una localización y se plantee la posibilidad de un tratamiento radical (cirugía, quimiorradioterapia) ▶ MIR 20-21, 11.
- **Resonancia magnética.** Considerada tradicionalmente de poca utilidad en el cáncer de pulmón (excepto para la evaluación de la afectación locoregional en el Pancoast), la incorporación de nuevas secuencias está comenzando a convertir a la resonancia en una alternativa útil a las exploraciones radiológicas convencionales. La resonancia con secuencias ponderadas en difusión con evaluación cuantitativa es útil para la evaluación de malignidad en los nódulos pulmonares, tiene una sensibilidad y especificidad elevada para la estadificación mediastínica y además puede proporcionar información funcional. Esto hace que la PET-RM esté emergiendo como una buena alternativa a la PET-TC, por su mayor contraste de tejidos blandos y menor exposición a radiación.
- **Estadificación invasiva del mediastino.** En ausencia de metástasis a distancia (M0), la estadificación ganglionar mediastínica es el factor pronóstico más importante. Las indicaciones para establecer una estadificación invasiva del mediastino son cualquiera de las siguientes:
  - Existencia de adenopatías patológicas N2 o N3 en una técnica de imagen (TC y/o PET).
  - En ausencia de adenopatías N2 o N3 patológicas, el que el tumor primario sea central (en el tercio proximal del hemitórax) o tenga un tamaño mayor de 3 cm o existan adenopatías patológicas N1. Para la estadificación invasiva del mediastino se requiere el uso de alguna de las siguientes técnicas:
  - **Ecobroncoscopia (EBUS).** Se utiliza un broncoscopio similar a uno convencional pero que incorpora en su extremo distal un transductor ecográfico curvilíneo sectorial que permite visualizar las estructuras adyacentes a la vía aérea (en especial, los ganglios hiliares y mediastínicos), lo que posibilita la punción transbronquial bajo visión directa en tiempo real. Es la prueba de elección para la estadificación invasiva del mediastino. Permite el acceso a los ganglios interlobares, hiliares, subcarinales y paratraqueales. Su rentabilidad es comparable a la mediastinoscopia cervical e, incluso, superior cuando se complementa con la exploración también por vía esofágica, lo que permite el acceso a los ganglios paraesofágicos y del ligamento pulmonar. En el caso de alta sospecha clínica (adenopatías patológicas en TC y/o PET) y negatividad de la ecobroncoscopia, se requiere confirmación con una técnica quirúrgica.

- **Técnicas quirúrgicas.** Eran de elección hasta la aparición de la ecobroncoscopia, aunque continúan siéndolo en el caso de tumores izquierdos con afectación de ganglios subaórticos (ventana aortopulmonar) o paraaórticos, ya que esas regiones son difícilmente accesibles a la ecobroncoscopia.
- › **Exploración quirúrgica del mediastino.** Con diferentes variantes según la técnica utilizada (mediastinoscopia cervical, mediastinoscopia cervical extendida, mediastinotomía paraesternal izquierda, linfadenectomía por videomediastinoscopia [VAMLA], linfadenectomía mediastínica extendida transcervical [TEMLA]). Todas ellas permiten acceder a las estaciones mediastínicas paraatraqueales, subcarinales e hiliares (mediastinoscopia cervical), paraaórticas y subaórticas (mediastinoscopia cervical extendida, mediastinostomía) e, incluso, realizar una linfadenectomía completa (VAMLA y TEMPLA). Las complicaciones más graves son la hemorragia (que puede requerir esternotomía o toracotomía inmediatas) y la mediastinitis, mientras que las más frecuentes son la parálisis del nervio recurrente izquierdo y la infección de la herida quirúrgica.
- › **Videotoracosopia.** Mediante incisión intercostal e introducción del videotoracoscopio se induce una cámara de neumotórax (a no ser que el paciente tenga un derrame pleural, lo que ya crea la cámara necesaria). Permite el acceso a todas las regiones ganglionares mediastínicas, aunque solo homolaterales y permite también observar la relación de la neoplasia con las distintas estructuras de la cavidad torácica, así como la posible afectación pleural. Las principales complicaciones son la fuga aérea prolongada a través de los drenajes y la hemorragia. Su uso se está extendiendo cada vez más.
- › **Videopericardioscopia.** Aunque todavía es poco utilizada, es una técnica especialmente útil en tumores hiliares para evaluar la invasión de los vasos pulmonares intrapericárdicos, lo que puede marcar la diferencia entre un T3 y un T4.

## ● Evaluación de la extensión tumoral extratorácica

En el momento del diagnóstico la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis a distancia. Su búsqueda va a depender de los datos encontrados en la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias.

- **Metástasis cerebrales.** Se debe realizar resonancia magnética (RM) cerebral con contraste (se puede llevar a cabo también TC cerebral con contraste, aunque tiene menor sensibilidad) siempre que existan síntomas o signos neurológicos, y también en el estadio II, III y IVA, aunque no haya dichos síntomas.
- **Metástasis suprarrenales.** Suelen ser asintomáticas. Los cortes abdominales de la TC permiten evaluar su existencia.
- **Metástasis hepáticas.** Se deben buscar (TC, ecografía abdominal) siempre que exista hepatomegalia o alteración de las enzimas hepáticas.
- **Metástasis óseas.** Hay que buscarlas (gammagrafía ósea) siempre que haya dolor óseo, hipercalcemia o elevación de la fosfatasa alcalina.

La PET ha reemplazado a todas las técnicas que evalúan la existencia de metástasis (excepto para el estudio del cerebro). En general, se requiere confirmación citohistológica de las metástasis siempre que condicionen la estadificación y el tratamiento, lo que es especialmente importante en el caso de metástasis única. Cuando existen metástasis múltiples el valor predictivo positivo de las pruebas de imagen suele ser suficientemente elevado y, por lo general, no es necesaria su confirmación histológica.

En resumen, el estudio básico de extensión en el carcinoma no microcítico incluye historia y exploración física, analítica (hemograma, pruebas de función renal y hepática y calcio), TC de tórax y abdomen superior, PET cuando se plantee un tratamiento radical y RMN cerebral si hay síntomas o signos neurológicos (también en el estadio II, III y IVA asintomático).

## Evaluación de la extensión tumoral en el carcinoma microcítico

Para el carcinoma microcítico, el estudio básico de extensión es el mismo que para el carcinoma no microcítico, salvo que la RMN cerebral hay que realizarla en todos los pacientes, debido a la existencia en un significativo número de casos (10-15%) de metástasis cerebrales, de las cuales hasta el 30% pueden ser asintomáticas.

En la **Tabla 13.5.** se resume el estudio de extensión en el cáncer de pulmón.

| CÁNCER DE PULMÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica y exploración física detalladas</li> <li>• Analítica con perfil hepático, función renal y calcio</li> <li>• TC de tórax y abdomen superior</li> <li>• PET, salvo en evidencia de enfermedad extendida (microcítico) y en enfermedad metastásica en más de una localización (no microcítico)</li> <li>• RM cerebral si hay síntomas neurológicos (también en el estadio II, III y IVA del carcinoma no microcítico, y en todos los casos en el carcinoma microcítico)</li> <li>• Broncoscopia</li> <li>• Estudio invasivo mediastínico si procede (véase texto)</li> </ul> |

**Tabla 13.5.** Estudio de extensión en el cáncer de pulmón.

## ■ Detección precoz

Los estudios efectuados en la década de los 70 con radiografías y citologías de esputo seriadas no consiguieron reducir la mortalidad por cáncer, de ahí que no se consideren indicados como métodos de cribado poblacional.

Ensayos clínicos controlados más recientes con TC de baja radiación, han demostrado detectar tumores en estadios precoces, consiguiendo una reducción de mortalidad específica por cáncer de pulmón de hasta un 20-25% en pacientes considerados de alto riesgo, definidos como fumadores o exfumadores (10-15 años) de, al menos, 15 paquetes/año, con edad entre 50 y 75 años. Los principales problemas que plantea son la elevada tasa de falsos positivos, el sobrediagnóstico, la exposición a radiación y su coste económico.

En la actualidad, las principales sociedades científicas recomiendan la implantación de programas de cribado con el empleo de la TC torácica de baja radiación, aunque todavía no está definida cuál debe ser la estrategia concreta y a qué grupo de población dirigirla. Recientemente, el Ministerio de Sanidad ha concluido que el cribado de cáncer de pulmón con TC torácica de baja dosis no reúne los requisitos necesarios para ser implementada como prueba de cribado en el Sistema Nacional de Salud.

## ■ Tratamiento

Ante todo, hay que resaltar la importancia de la prevención. Dejar de fumar y, sobre todo, evitar el inicio del hábito tabáquico deben ser las actitudes prioritarias en la lucha contra esta enfermedad. Una vez diagnosticado, el tratamiento depende del tipo histológico y del estadio en que se encuentre.



## ■ Cáncer de pulmón no microcítico

El **tratamiento de elección** es, siempre que sea posible, la **cirugía**. La radioterapia es también eficaz, pero presenta más complicaciones que la cirugía, aunque esto es discutible hoy en día con el desarrollo de técnicas de radioterapia de nueva generación (que permiten una mayor precisión en la definición del área a tratar y una menor lesión a los tejidos sanos) como la SABR (radioterapia ablativa estereotáctica), también llamada SBRT (radiocirugía estereotáctica). La quimioterapia es solo moderadamente útil.

En el caso de que se asocien quimioterapia y radioterapia, se recomienda hacerlo de forma concurrente porque, aunque provoca más efectos secundarios que si se aplicasen de forma secuencial, se consiguen mejores tasas de respuesta. La cirugía será posible siempre que el tumor sea reseccable y el paciente sea operable, por tanto, es fundamental realizar un estudio de reseccabilidad y otro de operabilidad.

- **Reseccabilidad.** Hace referencia a la posibilidad de que el tumor sea oncológicamente reseccado, es decir, que el cirujano sea capaz de extirpar todo el tejido tumoral con unos márgenes de seguridad aceptables.
- **Operabilidad.** Se refiere a la situación funcional y fisiológica del paciente que le hará tolerar la resección pulmonar, dejando suficiente parénquima sano para mantener un adecuado intercambio gaseoso.

## Carcinoma *in situ*

Se puede practicar una resección conservadora. Otra posibilidad es administrar al paciente hematoporfirina intravenosa, que se fija a la lesión y, después, realizar mediante broncoscopia fototerapia en la zona afectada.

## Síndrome de Pancoast

En la actualidad, el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia, seguida de cirugía de 3 a 6 semanas después, siempre que sea reseccable

► MIR 19-20, 127.

## Ausencia de metástasis (M0) y de afectación ganglionar mediastínica (N0, N1)

Según el estadio tumoral se considera el tratamiento:

- **T1, T2, T3, T4 no invasivo.** El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con intención curativa. La técnica quirúrgica de elección es la **lobectomía** (si no es posible, se debe plantear la neumonectomía), asociada a linfadenectomía mediastínica. En casos de tumores en lóbulo medio o lóbulo inferior derecho, se puede realizar resección conjunta de ambos. En pacientes con tumor periférico menor de 2 cm de diámetro y N0 es posible plantearse la resección sublobar (segmentectomía anatómica o resección en cuña), en especial en pacientes con limitación funcional que no toleren una cirugía estándar.

Aunque todavía no se ha incluido en todas las guías clínicas, se comienza a recomendar, para pacientes con tumor mayor de 4 cm o N1, el tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) con quimioinmunoterapia (nivolumab o pembrolizumab, más quimioterapia).

Se necesita realizar una linfadenectomía mediastínica que incluya seis ganglios o más (al menos tres de la región N1 y otros tres de la región N2) y que no estén afectados para considerar que el estadio final pato-

lógico es N0. No hay consenso en cuanto al beneficio terapéutico entre esta técnica y la disección ganglionar completa, aunque algunos datos aconsejan esta última.

Cada vez se están extendiendo más los abordajes quirúrgicos menos agresivos que la toracotomía clásica, como la cirugía asistida por video-toracoscopia (VATS) y la cirugía robótica.

En aquellos pacientes que no puedan tolerar la cirugía (no operables), la radioterapia en dosis curativas es una buena opción terapéutica, en especial la SBRT.

Si el tumor es < 4 cm, rodeado por pulmón sano (sin afectación de pleura visceral), sin nódulos satélites y sin adenopatías hiliares (N0), entonces la cirugía sola es suficiente. En los demás casos, se debe asociar quimioterapia adyuvante (posoperatoria) basada en un derivado del platino, ya que ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia (4-15%) ► MIR 17-18, 147,

MIR 16-17, 211.

Tras la quimioterapia adyuvante se recomienda tratamiento con osimertinib si existe mutación sensible del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y, si el EGFR no está mutado, pero existe PD-L1 > 1%, se recomienda tratamiento con atezolizumab o pembrolizumab.

- **T4 invasivo.** Si existe T4 invasivo, la reseccabilidad es cuestionable. Se debe hacer una valoración individualizada de la posibilidad de resección quirúrgica (en especial, en la afectación del diafragma, de la carina, de la aurícula izquierda y del cuerpo vertebral); no obstante, el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia.

## Ausencia de metástasis (M0), afectación ganglionar mediastínica homolateral (N2)

Esta es una situación compleja y heterogénea en la que no hay acuerdo entre las diferentes guías clínicas sobre cuál es el mejor manejo terapéutico.

**Se acepta que el mejor tratamiento es el multimodal** con uso de quimioterapia, radioterapia, cirugía o una combinación de ellas, sin que hasta el momento se tenga evidencia de que ninguna forma de tratamiento sea claramente superior a las demás.

En general se puede considerar **dos situaciones**:

- **N2 potencialmente reseccable.** Cuando existe una adenopatía única menor de 3 cm que no invade estructuras mediastínicas ni grandes vasos y además la T es favorable (T1, T2, T3). En esta situación, la aproximación más aceptada es la quimioinmunoterapia neoadyuvante (nivolumab más quimioterapia), seguida de cirugía si tras la quimioinmunoterapia no hay progresión (si tras la quimioinmunoterapia hay progresión, se trata con quimiorradioterapia definitiva). Aunque no incluida todavía en todas las guías clínicas, esta actitud puede extenderse a todos los pacientes con estadio IIIA o IIIB cuyo tumor primario sea reseccable.
- **N2 irreseccable.** Cuando la adenopatía única es mayor de 3 cm o son múltiples o hay T4. En esta situación, se recomienda la quimiorradioterapia definitiva.

## Ausencia de metástasis (M0), afectación ganglionar contralateral o supraclavicular (N3)

En esta situación **no** se contempla la **resección quirúrgica**. El tratamiento de elección es la quimiorradioterapia ► MIR 14-15, 66.



## Existencia de metástasis (M1)

El tratamiento de elección es la **quimioterapia**. Se asocia radioterapia en caso de hemoptisis, síndrome de vena cava superior, atelectasia, parálisis de cuerda vocal, taponamiento cardíaco, metástasis cerebrales, metástasis óseas dolorosas, afectación de plexo braquial o compresión medular. En el derrame pleural maligno se realiza drenaje (toracocentesis evacuadora) para paliar la disnea y, en caso de recidiva, pleurodesis o colocación de catéter pleural tunelizado.

En algunas ocasiones, los pacientes en estadio IV pueden ser candidatos a cirugía: aquellos con metástasis cerebral, pulmonar o suprarrenal única pueden ser valorados para cirugía siempre que tanto el tumor primario como la metástasis sean resecables.

Las pautas disponibles para tratamiento quimioterápico son muy numerosas, aunque se mantiene el principio de que en primera línea se debe utilizar un esquema de poliquimioterapia que incluya un derivado del platino. Sin embargo, existen mutaciones específicas y sobreexpresión de determinadas moléculas que permiten un tratamiento dirigido, generalmente en monoterapia, con el que se consiguen mejores resultados que con la quimioterapia convencional, por lo que en estos casos pueden sustituirla y en otros casos, complementarla.

En la actualidad las más importantes son:

- **EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)**. El gen EGFR (también llamado HER1 o ERBB1) se encuentra en el cromosoma 7p. La mutación en este gen es la diana oncogénica mejor establecida para el manejo del cáncer de pulmón no microcítico metastásico ▶ **MIR 13-14, 168**, con inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI) que inhiben el receptor del EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib). Las mutaciones del EGFR que más sensibilidad producen a estos fármacos son las mutaciones leucina-arginina en el codón 858 del exón 21 (L858R) y las deleciones en el exón 19 (Del19). Estas mutaciones se detectan, fundamentalmente, en el adenocarcinoma (en especial, en mujeres y en no fumadores) hasta en el 10-15% de los pacientes caucásicos y hasta en el 50% de los asiáticos ▶ **MIR 17-18, 187**.

La mayoría de los pacientes que muestran respuesta inicial a TKI acaban desarrollando resistencia. En la mayoría de los casos esta resistencia se debe a una mutación en el exón 20 (T790M), que modifica la unión del fármaco al receptor. Osimertinib supera esta resistencia, por lo que está indicado en estos casos. En la actualidad, se recomienda también osimertinib como primera elección en el tratamiento inicial cuando existe alguna de las mencionadas mutaciones del EGFR.

**Otras mutaciones más raras** del EGFR son la S768I, L861Q y G719X: en estos casos se recomienda tratamiento con afatinib o con osimertinib.

- **ALK (cinasa del linfoma anaplásico)**. Situado en el cromosoma 2p, el gen ALK es un receptor tirosina-quinasa cuyo reordenamiento (en la mayoría de los casos por fusión con el gen EML4) aparece en un 2-5% de los casos (en especial, adenocarcinoma) y confiere sensibilidad a determinados TKI: alectinib (recomendado), brigatinib, ceritinib, ensartinib y crizotinib.
- **ROS1**. El gen ROS1 se encuentra en el cromosoma 6q y origina un receptor de la tirosina-quinasa. Su reordenamiento (que aparece en un 1-4% de los casos, fundamentalmente en adenocarcinoma) confiere sensibilidad a ciertos TKI. Hoy en día, se recomienda crizotinib. Pueden emplearse también ceritinib, lorlatinib y entrectinib.

- **BRAF**. Localizado en el cromosoma 7q, la mutación V600E (sustitución de valina por ácido glutámico en el aminoácido 600) del gen BRAF, que aparece en un 2% de los casos (sobre todo, adenocarcinomas), ha demostrado sensibilidad a la asociación de dabrafenib y trametinib.
- **NTRK (receptor tirosina-quinasa neurotrófico)**. Las raras mutaciones por fusión en esta familia de genes (NTRK1 en el cromosoma 1q, NTRK2 en el 9q y NTRK3 en el 15q), que aparecen en un 0,2% en adenocarcinomas, proporcionan sensibilidad a entrectinib (recomendado) y a larotrectinib.
- **MET (transición mesenquimal-epitelial)**. El gen MET, situado en el cromosoma 7q, produce un receptor tirosina-quinasa. La mutación METex14 consiste en la pérdida del exón 14 y se traduce en sensibilidad a determinados TKI como capmatinib (recomendado) y tepotinib.
- **RET**. El gen RET está localizado en el cromosoma 10q. Es un receptor de la tirosina-quinasa y su reordenamiento confiere sensibilidad a selpercatinib y a pralsetinib.
- **ERBB2 (HER2/neu)**. Situado en el cromosoma 17q, este gen codifica un receptor de membrana con actividad tirosina-quinasa involucrado en la regulación de la proliferación celular, la motilidad y la apoptosis. Su mutación confiere sensibilidad a fam-trastuzumab deruxtecán, que está indicado siempre que hay progresión tras una primera línea de quimioterapia.
- **KRAS**. La familia de los genes RAS (HRAS, NRAS y KRAS) se localiza en el cromosoma 12. Las mutaciones en el gen KRAS aparecen hasta en un 30% en adenocarcinomas y un 4% en epidermoide, en especial en varones caucásicos fumadores. Los pacientes con mutaciones en este gen tienen peor pronóstico. Son normalmente excluyentes con las mutaciones EGFR y ALK e indican una peor respuesta a los TKI. La existencia de la mutación G12C del gen KRAS confiere sensibilidad a sotorasib o adagrasib, que están indicados siempre que exista progresión tras una primera línea de quimioterapia.
- **PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte programada)**. PD-L1 es una **proteína punto de control (check point)** que puede expresarse en las células tumorales, cuya función es inhibir la muerte celular mediada por los linfocitos T. Los linfocitos T expresan PD-1, un regulador negativo, que se puede unir a determinados ligandos (PD-L1, PD-L2). En presencia de PD-L1 la actividad de los linfocitos T se suprime. Los anticuerpos que inhiben este punto de control bloquean la interacción entre PD-1 y PD-L1 y aumentan, por tanto, el efecto antitumoral de los linfocitos T ▶ **MIR 19-20, 185-ON**. Las contraindicaciones para la utilización de anti-PD-L1/PD-1 son la existencia de enfermedad autoinmune y el tratamiento concomitante con inmunosupresores.

## Anticuerpos monoclonales

- **Bevacizumab**. Anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se puede utilizar en el carcinoma no epidermoide, aunque no es la pauta recomendada en primera línea, asociado a un régimen de poliquimioterapia que incluya carboplatino, paclitaxel y atezolizumab. Su principal efecto secundario es el sangrado, por lo que está contraindicado en el carcinoma epidermoide y también si existe historia reciente de hemoptisis.

## Inmunoterapia

El objetivo de la inmunoterapia es potenciar el sistema inmunológico del paciente para que reconozca y destruya las células tumorales con mayor eficacia.



- **Pembrolizumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4-k que antagoniza el receptor de muerte programada PD-1. En el carcinoma no célula pequeña enfermedad metastásica está indicada en primera línea y en monoterapia cuando existe alta expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) en las células tumorales. Asimismo, también cuando PD-L1 es negativo o menor del 50%, pero en este caso siempre asociado a quimioterapia. En la enfermedad no metastásica está indicado en los estadios I a IIIA tras resección completa y tratamiento adyuvante con quimioterapia, siempre que EGFR sea negativo y PD-L1 sea  $> 1\%$ .
- **Nivolumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 antiPD-1. Está indicado en segunda línea de tratamiento tras progresión a quimioterapia basada en platino. Está también indicado en tratamiento neoadyuvante (asociado a quimioterapia) en el estadio IIIA o IIIB con tumor primario resecable.
- **Durvalumab.** Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-PD-L1. Está indicado en el carcinoma no microcítico localmente avanzado (estadio III no resecable), tras estabilización o respuesta a quimiorradioterapia y siempre que la expresión de PD-L1 sea  $\geq 1\%$ .
- **Atezolizumab.** Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-PDL1. Está indicado en el carcinoma microcítico metastásico, asociado a quimioterapia. En el carcinoma no microcítico metastásico está indicado, en monoterapia, cuando PD-L1 es  $> 50\%$ . En el carcinoma no microcítico no metastásico está indicado en los estadios I a IIIA tras resección completa y tratamiento adyuvante con quimioterapia, siempre que EGFR sea negativo y PD-L1 sea  $> 1\%$ .
- **Ipilimumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de membrana CTLA4 e impide su unión con sus ligandos. Todavía en fase en ensayo clínico, ha mostrado resultados prometedores en combinación con quimioterapia y con otros agentes inmunoterápicos.

Otra alteración molecular con interés pronóstico, aunque por ahora sin diana terapéutica, es el nivel de expresión en ERCC1. El ERCC1 (reparación de la escisión de complementación cruzada grupo 1, del inglés *excision repair cross-complementatiton group 1*) es una endonucleasa que repara defectos en la complementación de pares de bases durante la replicación del ADN. Un nivel bajo de esta enzima tiene mal pronóstico, aunque al mismo tiempo se asocia a buena respuesta a derivados del platino, fármacos cuyo mecanismo de acción es, precisamente, inducir defectos en la complementación de pares de bases.

El tipo histológico y la determinación de marcadores moleculares condicionan la elección de la pauta de tratamiento. En el epidermoide se recomienda determinar PD-L1 en todos los casos, y el resto de los marcadores solo en no fumadores o en menores de 50 años. En el adenocarcinoma (o células grandes) se recomienda determinar todos los marcadores. Todas las alteraciones descritas con anterioridad son, en general, excluyentes entre sí. No obstante, en el raro caso de que coincidiese más de una en el mismo paciente, a la hora de elegir el tratamiento tiene preferencia la mutación EGFR sobre cualquier otra, y cualquier mutación genética tiene preferencia sobre la inmunoterapia.

Para la primera línea de tratamiento las recomendaciones actuales son las siguientes:

- **EGFR positivo (deleción exón19, mutación L858R exón 21):** se recomienda osimertinib. Puede usarse también erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib.
- **EGFR positivo (S768I, L861Q y G719X):** afatinib u osimertinib.

- **ALK positivo:** se recomienda alectinib. También pueden emplearse brigatinib, ceritinib, ensartinib o crizotinib.
- **ROS1 positivo:** se recomienda crizotinib. Pueden usarse también ceritinib, lorlatinib o entrectinib.
- **V600E-BRAF positivo:** asociación de dabrafenib y trametinib.
- **NTRK positivo:** se recomienda entrectinib. Puede emplearse también larotrectinib.
- **METex14 positivo:** se recomienda capmatinib. También puede utilizarse tepotinib.
- **RET positivo:** selpercatinib o pralsetinib.
- **PD-L1 alta expresión ( $\geq 50\%$ ) junto con EGFR, ALK, ROS1, V600E-BRAF, NTRK, METex14 y RET negativos o desconocidos:** pembrolizumab o atezolizumab.
- **EGFR, ALK, ROS1, V600E-BRAF, NTRK, METex14, RET y PD-L1 negativos o desconocidos:** la pauta recomendada es la asociación de carboplatino + paclitaxel + pembrolizumab en el epidermoide, y de cisplatino (o carboplatino) + pemetrexed + pembrolizumab en adenocarcinoma o células grandes.

## ■ Carcinoma microcítico

- **T1-2, N0, M0 (enfermedad limitada potencialmente resecable).** Si el paciente es operable, se debe realizar una estadificación invasiva del mediastino (ecobroncoscopia y/o mediastinoscopia, véase Métodos de estadificación). Si tras ella se confirma N0, el tratamiento recomendado es la resección quirúrgica (lobectomía) y linfadenectomía mediastínica, seguida de quimioterapia si tras la cirugía se confirma N0, o de quimiorradioterapia si tras la cirugía se confirma N1 o N2. Si el paciente no es operable, el tratamiento es la quimiorradioterapia definitiva (como se ha comentado en el carcinoma no microcítico, se recomienda la quimiorradioterapia concurrente), sin necesidad de hacer estadificación mediastínica invasiva. La quimioterapia recomendada es cisplatino (o carboplatino) + etopósido.
- **T3-4 o N1-3, M0 (enfermedad limitada no resecable).** Dado el alto valor predictivo positivo de las pruebas de imagen en esta situación, en general no se considera necesaria la confirmación citohistológica de las adenopatías patológicas (N1-3); es decir, no es necesaria la estadificación mediastínica invasiva. El tratamiento de elección es la quimiorradioterapia definitiva (concurrente siempre que sea posible) **► MIR 20-21, 142; MIR 19-20, 72**. La quimioterapia recomendada es cisplatino (o carboplatino) + etopósido. La existencia de adenopatías supraclaviculares contralaterales o de adenopatías hiliares contralaterales es una situación todavía controvertida, que algunas guías consideran enfermedad limitada no resecable mientras que otras las consideran enfermedad extendida, por lo que el tratamiento debe ser individualizado.
- **T1-4, N0-3, M1 (enfermedad extendida).** Es decir, siempre que existan metástasis a distancia (M1) independientemente de la T y la N. El tratamiento de elección es la quimioterapia. La pauta recomendada es carboplatino + etopósido + atezolizumab.

Se recomienda radioterapia craneal profiláctica (para intentar evitar la aparición de metástasis cerebrales) en todos los casos de carcinoma microcítico (excepto los N0 tras resección quirúrgica) siempre que se objeque respuesta (parcial o completa) tras el tratamiento quimioterápico o quimiorradioterápico. El mayor beneficio se obtiene tras respuesta completa.

El esquema de tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón se puede ver en la **Tabla 13.6**.

|                                 |                      |                                                         |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>CARCINOMA MICROCÍTICO</b>    | Enfermedad limitada  | Cisplatino (o carboplatino) + etopósido                 |
|                                 | Enfermedad extendida | Carboplatino + etopósido + atezolizumab                 |
| <b>CARCINOMA NO MICROCÍTICO</b> | EGFR                 | Osimertinib                                             |
|                                 | ALK                  | Alectinib                                               |
|                                 | ROS-1                | Crizotinib                                              |
|                                 | V600E-BRAF           | Dabrafenib + trametinib                                 |
|                                 | NTRK                 | Entrectinib                                             |
|                                 | METex14              | Capmatinib                                              |
|                                 | RET                  | Selpercatinib                                           |
|                                 | PD-L1                | Pembrolizumab                                           |
|                                 | Resto                | Epidermoide: carboplatino + paclitaxel + pembrolizumab  |
|                                 |                      | No epidermoide: cisplatino + pemetrexed + pembrolizumab |

**Tabla 13.6.** Tratamiento sistémico en primera línea del cáncer de pulmón.

## Complicaciones posquirúrgicas

Puede haber varias complicaciones posquirúrgicas.

### Hemorragia

En caso de sangrado por los drenajes torácicos con débito mayor de 200 mL/h durante más de 3 horas, o de más de 1 L en las primeras 24 horas, se hará revisión quirúrgica para controlar el punto hemorrágico.

### Hipotensión

Por lo general, es secundaria a la citada hemorragia, a infarto agudo de miocardio, al empleo de sedantes o a taponamiento cardíaco en pacientes en los que se abrió el pericardio durante la intervención.

### Trastornos del ritmo cardíaco

En relación con la ansiedad, el dolor, los sedantes, la hipoxemia o la manipulación quirúrgica.

### Edema pulmonar

Generalmente, por excesivo aporte de líquidos en el posoperatorio.

### Atelectasias

A causa de una mala realización de fisioterapia respiratoria, si el paciente no recibe una analgesia adecuada.

## Infección pulmonar o de la herida quirúrgica

El **enfisema subcutáneo**, cuando se limita exclusivamente a la zona quirúrgica, no tiene demasiada importancia. Conviene comprobar la permeabilidad de los drenajes y, en caso necesario, instaurar uno o dos suplementarios. En ocasiones, el enfisema se acompaña de un empeoramiento

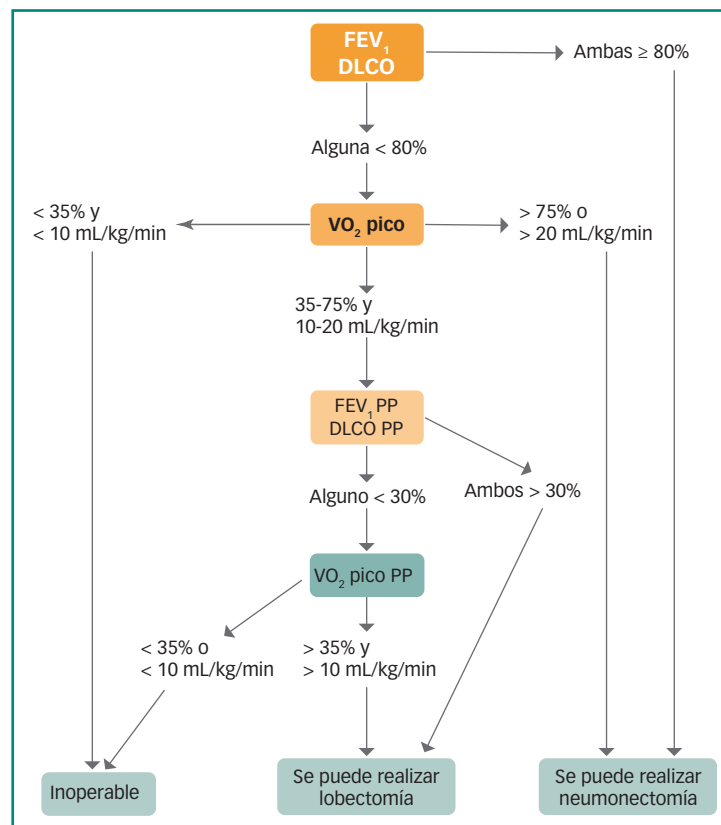
súbito, caracterizado por disnea y expectoración de líquido serohemático, que se traduce en la aparición de una fístula en el muñón bronquial. Esta situación es urgente y requiere la colocación inmediata de un drenaje endotorácico. El paciente debe colocarse en reposo, en decúbito lateral del lado intervenido (para evitar la aspiración al pulmón contralateral del líquido de la cavidad pleural). Si la fístula aparece antes del tercer día posoperatorio, se asume que se trata de una dehiscencia de suturas y se procede a su reintervención y sutura.

Sin embargo, si han transcurrido más de 3 días, el cierre de la fístula no ofrece buenos resultados (porque ya se ha formado tejido de granulación y aparecerá una nueva dehiscencia), y es de elección, entonces, la práctica de una toracostomía para drenaje del líquido pleural y cura de la zona de la dehiscencia. En revisiones posteriores, si se comprueba que la fístula se ha cerrado, también se puede cerrar la toracostomía o realizar una toracoplastia.

El enfisema subcutáneo en un paciente posoperado no es importante por sí mismo, sino por ser la traducción de lo que ocurre a nivel bronquial. Una vez resuelta la situación causal, el enfisema desaparece progresivamente y sin complicaciones. Tan solo en enfisemas muy importantes, que afecten al territorio facial, se practicará una incisión cutánea cervical para la expresión manual del aire, o bien se colocarán múltiples agujas hipodérmicas en los tejidos enfisematosos.

## Estudio de operabilidad

El principal condicionante de la operabilidad es la función pulmonar. El estudio de operabilidad se muestra en la **Figura 13.9**. Si existe enfermedad pulmonar concomitante, el estudio hay que realizarlo cuando el paciente esté recibiendo un tratamiento correcto para la misma.



**Figura 13.9.** Estudio de operabilidad.



Para medir el consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$  pico) es necesaria una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. El cálculo del FEV1 posoperatorio predicho, cuando la intervención prevista es una neumonectomía, se hace a partir de una gammagrafía de perfusión. Si la resección es menor, se calcula teniendo en cuenta el número de segmentos a resecar y el grado de obstrucción endoscópica.

La hipoxemia y la hipercapnia aumentan el riesgo quirúrgico, pero no se consideran contraindicaciones absolutas, y debe valorarse de forma individual en cada paciente. Es necesaria una valoración cardiológica si se tiene evidencia o sospecha de patología cardíaca concomitante.

Por último, hay que reseñar que los criterios de operabilidad expuestos han sido evaluados para la realización de una toracotomía. No existe todavía información suficiente sobre la necesidad o no de su modificación en el caso de un abordaje quirúrgico menos agresivo, como la VATS o la cirugía robótica.

## 13.2. Tumores pulmonares metastásicos

El pulmón es diana frecuente de las metástasis de tumores de casi cualquier localización. Puede dar imagen de “suelta de globos” o de linfangitis carcinomatosa con patrón intersticial.

Se realiza extirpación quirúrgica solo si el tumor primario está controlado, no hay extensión a otros órganos y el paciente tolera la resección pulmonar. Se ha ensayado con casi cualquier tumor, si bien los mejores resultados los ofrece el osteosarcoma.

## 13.3. Nódulo pulmonar solitario

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad pulmonar única, redondeada y circunscrita, y que se encuentra rodeada por parénquima pulmonar sano, de un diámetro máximo de 3 cm (si es mayor, se habla de masa pulmonar), y no asociado a otras alteraciones radiológicas (adenopatías, atelectasia).

### ■ Etiología

La etiología de un NPS puede ser tanto **benigna** (granuloma, hamartoma, neumonía organizada, absceso o infección fúngica, tuberculosis, condroma, artritis reumatoide, Wegener, malformación arteriovenosa, sarcoidosis, hematoma, atelectasia redonda, secuestro broncopulmonar) como **maligna** (tumor pulmonar primario o metastásico).

### ■ Evaluación

Una vez identificado el nódulo pulmonar solitario en una radiografía simple, hay que realizar una TC torácica con contraste.

El abordaje del NPS comienza por la evaluación de la probabilidad de malignidad, para lo que hay que tener en cuenta tanto los datos clínicos como los radiológicos.

## Datos clínicos

El tabaquismo es el principal factor de riesgo clínico para malignidad, seguido por la edad (en los mayores de 60 años el 50% de los nódulos son malignos, mientras que solo lo son el 3% en los menores de 40). Otros factores que aumentan la probabilidad de malignidad son la existencia de EPOC, exposición al asbesto, historia previa de cáncer de pulmón o la existencia de una neoplasia extratorácica.

## Datos radiológicos

El principal determinante de la probabilidad de malignidad es el **tamaño del nódulo**; a mayor tamaño, más probabilidad de malignidad (en los mayores de 2 cm la probabilidad de malignidad es superior al 50%). Es fundamental examinar estudios radiológicos previos, si los hubiese. Un nódulo sólido que no ha modificado su tamaño en 2 años se considera que es benigno. Para los nódulos subsólidos (vidrio deslustrado) o mixtos, en los cuales aumenta la probabilidad de adenocarcinoma de bajo grado, el tiempo de estabilidad radiológica debe ser mayor (no definido, pero al menos de 3 años).

La **tasa de crecimiento** también es importante: el tiempo de duplicación del volumen en los nódulos malignos, suele estar entre 20 y 400 días (un tiempo menor sugiere etiología infecciosa o inflamatoria).

Si existen **bordes irregulares**, la probabilidad de malignidad es mayor que si los bordes son lisos (excepto si coexiste una neoplasia extratorácica, en cuyo caso incluso con bordes lisos hay que considerar la posibilidad de metástasis).

La **calcificación excéntrica** o punteada es sugestiva de malignidad, mientras que la calcificación completa, la central, la laminada y la calcificación en “palomitas de maíz” son sugestivas de benignidad (típicamente granulomas o hamartomas). La presencia de cavitación con paredes gruesas sugiere malignidad. La existencia de nódulos satélites pequeños acompañando a uno dominante sugiere benignidad.

*Recuerda*

- Para la evaluación de un nódulo pulmonar solitario solicitar siempre Rx antiguas del paciente.

## ■ Tratamiento

El principal condicionante de la actitud a seguir ante un NPS es la probabilidad de malignidad. Sin embargo, no es el único y hay que tener en cuenta, también, la disponibilidad local de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, su accesibilidad, la experiencia del equipo médico con dichas técnicas y también las preferencias del paciente.

No existe una regla universalmente aceptada que evalúe la probabilidad de malignidad. Hay normogramas y fórmulas matemáticas que pretenden estimar la probabilidad de malignidad a partir de determinados datos clínicos y radiológicos, pero pocas han sido validadas, por lo que su uso no está muy extendido.



Hay que hacer un análisis juicioso de los datos clínicos y radiológicos, teniendo en cuenta las particularidades de cada caso concreto. En general, se admite que la probabilidad de malignidad es:

- **Baja:** cuando el nódulo es pequeño ( $< 1$  cm) y no existen (o existen pocos) factores de riesgo.
- **Alta:** cuando el nódulo es grande ( $> 2$  cm) y hay pocos factores de riesgo, o  $> 1$  cm con factores de riesgo importantes.

## Baja probabilidad de malignidad

En este caso se debe hacer seguimiento radiológico (con TC torácica, siempre que sea posible de baja radiación), durante 2 años en los nódulos sólidos y, al menos 3 años, en los subsólidos o mixtos. La frecuencia de realización de la TC depende del tamaño del nódulo, pero en general se considera adecuado practicarla a los 3, 9 y 24 meses. Si durante el seguimiento se observa crecimiento la probabilidad de malignidad es elevada.

## Alta probabilidad de malignidad

En esta situación, el consenso generalizado es que la mejor opción es un procedimiento quirúrgico diagnóstico-terapéutico (videotoracoscopia o toracotomía), durante el cual se realiza biopsia intraoperatoria y, si es positiva, se procede a resección pulmonar estándar con linfadenectomía mediastínica.

Antes de ello es necesario efectuar estudio de operabilidad (según lo expuesto más arriba) y de resecabilidad, que debe incluir broncoscopia (para descartar la existencia de lesiones de la vía aérea central) y PET (para descartar la existencia de metástasis).

En los pacientes inoperables se debe intentar obtener muestra diagnóstica (mediante broncoscopia y/o punción transtorácica con aguja, que si es diagnóstica nos indicará la actitud a seguir) y considerar la posibilidad de radioterapia torácica, en especial SBRT, cuando no sea posible obtener diagnóstico de certeza.

## Probabilidad de malignidad intermedia

En estos casos se recomienda realizar una PET y, si es posible, también un procedimiento diagnóstico (broncoscopia y/o punción transtorácica con aguja).

En los nódulos mayores de 8 mm, la PET tiene una elevada sensibilidad para malignidad, además de aportar información útil respecto a la estadificación mediastínica y a la posible existencia de lesiones extrapulmonares.

El grado de avidéz por la FDG se mide con el valor de captación estandarizado (SUV). Aunque no hay puntos de corte definidos para diferenciar entre malignidad y benignidad, se considera que a partir de un SUV<sub>máx</sub> de 2,5 la probabilidad de malignidad es elevada (más del 80% si el SUV<sub>máx</sub> está entre 2,5 y 4, y más del 95% si es mayor de 4). Pueden verse falsos positivos (en procesos infecciosos o inflamatorios) y falsos negativos (en carcinoides y adenocarcinomas mínimamente invasivos).

El procedimiento para la **obtención de muestras diagnósticas** dependerá de la **localización y tamaño del nódulo**. La broncoscopia tiene una baja rentabilidad diagnóstica (30%) en los nódulos periféricos, salvo que se realice con biopsia transbronquial guiada por fluoroscopia, ultrasonografía radial o navegación electromagnética.

La rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia aumenta en los nódulos mayores de 2 cm, los situados en los campos medios e inferiores, los de localización central y los que presentan signo del bronquio positivo (evidencia en la TC torácica de un bronquio que se dirige al nódulo). La punción transtorácica con aguja guiada por TC tiene una alta rentabilidad en nódulos periféricos (90%), aunque también alta tasa de complicaciones, como neumotórax (20%).

El manejo del **nódulo pulmonar solitario** se resume en la **Figura 13.10**. En general, si la probabilidad de malignidad es baja se hará seguimiento radiológico; si es alta, se valorará la cirugía (previo estudio de operabilidad y de resecabilidad); en probabilidad intermedia se debe intentar filiación histológica de la lesión.

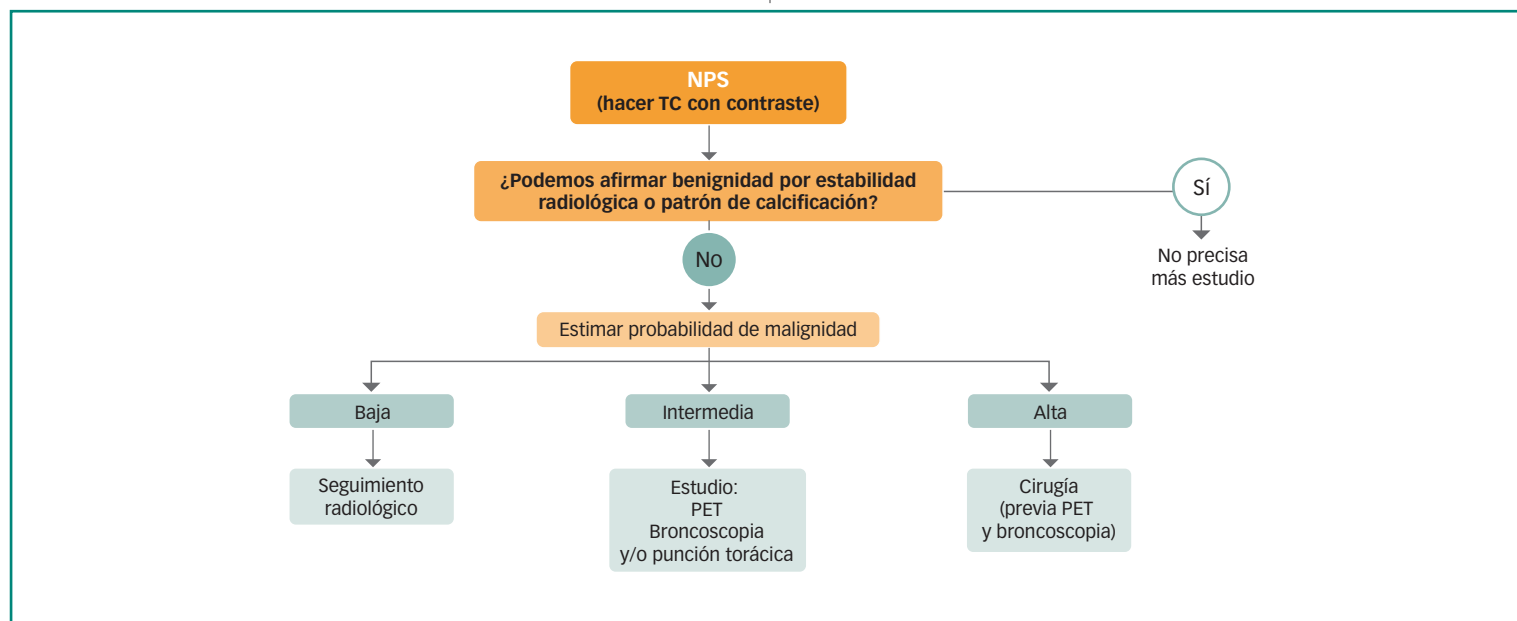


Figura 13.10. Manejo del nódulo pulmonar solitario.



## Recordar

- Todo NPS en mayores de 40 años es maligno, mientras no se demuestre lo contrario.

### 13.4. Otros tumores

Suponen menos del 5% de los tumores primarios del pulmón. Incluyen fundamentalmente los adenomas y hamartomas.

#### ■ Adenomas

Son los tumores más frecuentes después del carcinoma de pulmón. Son tumores de baja malignidad, por lo que el término adenomas no es el más adecuado. De ellos, el 80% son carcinoides, el 10-15% cilindromas (tumor adenoide-quístico) y un pequeño porcentaje carcinomas mucoepidermoides. La mayoría son lesiones intrabronquiales de crecimiento lento y de localización central (**Figura 13.11**). Suelen presentarse en pacientes jóvenes (40 años). No tienen relación con el tabaquismo y la clínica consiste en tos crónica, hemoptisis (es un tumor muy vascularizado) o atelectasia.

El carcinóide, al igual que el carcinoma microcítico, es una lesión con diferenciación neuroendocrina y, por tanto, puede dar lugar a la presencia de síndromes paraneoplásicos, siendo el más típico el síndrome carcinóide (rubefacción, broncoconstricción, diarrea y lesiones valvulares cardíacas).

A diferencia de los carcinoides originados en el tracto gastrointestinal, en esta localización no se requiere la existencia de metástasis hepáticas para que se manifieste la clínica de síndrome carcinóide. También puede segregar ACTH, ADH o producir un síndrome pelagroide. A veces, hay metástasis (carcinóide atípico o maligno), de las que las más frecuentes son en ganglios linfáticos y en hígado.

El tratamiento de elección de todos los adenomas es la resección quirúrgica. Con frecuencia, es suficiente la broncotomía con escisión local o la resección atípica. En el caso de los carcinoides atípicos, el tratamiento es similar al del carcinoma microcítico de pulmón con poliquimioterapia.



**Figura 13.11.** TC torácico axial. Carcinóide endobronquial.

#### ■ Hamartoma

Es el tumor estrictamente **benigno** más frecuente en el pulmón. Generalmente, aparece en hombres mayores de 60 años. Es de localización periférica y suele ser un hallazgo asintomático en la radiografía.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se trata de una malformación en la que se pueden ver mezclados tejidos diversos (músculo, grasa, cartílago, hueso). La calcificación “en palomitas de maíz” se considera patognomónica del hamartoma, así como la existencia de densidad grasa en su interior, signo radiológico que se puede observar en la TC torácica.

Salvo que aparezcan algunos de estos dos signos, es frecuente que se haga resección para asegurarse de que no es una neoplasia maligna.

## Casos clínicos

Hombre de 62 años, de profesión taxista, con diagnóstico previo de bronquitis crónica sin tratamiento alguno, que consulta por esputo hemoptoico. La exploración física es normal. La radiografía simple de tórax muestra una masa en lóbulo superior derecho que no existía 1 año antes. La broncoscopia objetiva mucosa de aspecto tumoral en bronquio lobar superior derecho que se biopsia y resulta ser un carcinoma epidermoide. El FEV1 es del 85% del teórico y la DLCO, del 90% del teórico. La resonancia magnética del cerebro es normal. La tomografía computarizada (TC) muestra una masa de 5 cm en lóbulo superior derecho, con adenopatías paratraqueales derechas de 15 mm de diámetro, y la PET muestra captación significativa de FDG en la masa pulmonar y en las adenopatías paratraqueales derechas. ¿Cuál es el siguiente procedimiento que tiene que realizar?

- 1) Lobectomía superior derecha y linfadenectomía mediastínica radical.
- 2) Tratamiento quimioterápico combinado definitivo.
- 3) Ecobroncoscopia.
- 4) Marcadores tumorales (enolasa neuroespecífica).

RC: 3

Varón de 69 años, fumador de 30 cigarrillos/día desde hace 40 años, a quien, a raíz de un episodio de hemoptisis, se le practica una TC torácica que demuestra la presencia de una masa perihiliar de 5 cm que provoca una atelectasia completa de lóbulo superior derecho y ausencia de adenopatías mediastínicas y de otras anomalías torácicas. La broncoscopia confirma la presencia de una masa de aspecto neoplásico en la entrada del lóbulo superior derecho, cuyo diagnóstico histológico es de carcinoma escamoso. La PET muestra captación patológica únicamente en la masa pulmonar descrita. La espirometría forzada muestra una FVC de 4.200 (88%) y un VEMS de 2.400 (76%) con un cociente VEMS/FVC de 69%. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- 1) Se trata de un cáncer de pulmón en estadio IV.
- 2) El tratamiento de elección es la quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía de resección.
- 3) La clasificación TNM que le corresponde es T2b N0 M0.
- 4) La presencia de una alteración ventilatoria obstructiva contraindica la resección quirúrgica del tumor.

RC: 3

Varón de 68 años, fumador activo con IPA acumulado de 50, que consulta por cuadro clínico de aumento de su tos habitual de 3 meses de evolución y hemoptisis en la última semana. En la imagen vinculada se muestra la TC torácica. Tras la realización de broncoscopia se diagnostica un carcinoma broncogénico tipo adenocarcinoma en el lóbulo superior izquierdo. La PET demuestra captación patológica de fluorodesoxiglucosa únicamente a nivel de la masa pulmonar. La espirometría muestra una función pulmonar con un FEV1 del 85% del valor teórico. Señale la respuesta correcta:



- 1) Hay que realizar una lobectomía superior izquierda, con linfadenectomía mediastínica sistemática.
- 2) El tratamiento indicado es la radioterapia seguida de cirugía.
- 3) El tratamiento indicado es la quimiorradioterapia.
- 4) Hay que realizar un método de estadificación mediastínica.

RC: 4



# Trastornos de la ventilación y apnea del sueño

## Orientación MIR

Los trastornos de la ventilación es un tema poco importante, pero es necesario conocer y saber identificar las causas de la hipoventilación y la hiperventilación psicógena. En cambio, el tema de la apnea obstructiva del sueño es cada vez más preguntado, pues trata de una enfermedad muy prevalente. Se debe conocer el diagnóstico y, sobre todo, el tratamiento.

## Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 122; MIR 23, 24, 127
- ▶ MIR 21-22, 25; MIR 21-22, 134
- ▶ MIR 13-14, 136
- ▶ MIR 12-13, 53

## Conceptos clave

- ⊙ La hipoventilación alveolar de origen central cursa con ventilación voluntaria máxima normal.
- ⊙ En la hipoventilación de causa neuromuscular están reducidas las presiones inspiratoria y espiratoria máximas (PIM y PEM).
- ⊙ La hiperventilación psicógena cursa con alcalosis, hipocapnia y gradiente alveoloarterial de  $O_2$  normal.
- ⊙ La apnea obstructiva del sueño afecta entre el 2-4% de la población adulta.
- ⊙ El síntoma mas frecuente es la hipersomnolencia diurna.
- ⊙ El diagnóstico se realiza por polisomnografía, cuando el IAH es mayor de 15, o mayor de 5 junto con síntomas.
- ⊙ El tratamiento de elección es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).



## 14.1. Regulación de la ventilación

Algunos aspectos de este tema ya se han expuesto en el tema 5. Hay dos **sistemas fundamentales de control de la ventilación**: el **automático** y el **voluntario** (Tabla 14.1).

| SISTEMA DE CONTROL      | LOCALIZACIÓN                                                                                                                         | ESTÍMULO                                                                                                 |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Automático (metabólico) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuronas medulares</li> <li>Neuronas troncoencefálicas</li> <li>Cuerpos carotídeos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acidosis</li> <li>Mecanorreceptores</li> <li>Hipoxemia</li> </ul> |
| Voluntario              | Neuronas corticales                                                                                                                  | Voluntario                                                                                               |

Tabla 14.1. Sistemas de control de la ventilación.

## 14.2. Síndromes de hipoventilación

### Definición y etiología

La hipoventilación se define por un **aumento en la PaCO<sub>2</sub> por encima de los valores normales** (35 a 45 mmHg). La hipoventilación crónica puede producirse por tres mecanismos: alteración del impulso respiratorio, defectos en el sistema neuromuscular respiratorio o alteración del aparato ventilatorio (Tabla 14.2).

| MECANISMO                                       | LOCALIZACIÓN DEL DEFECTO                     | TRASTORNO CLÍNICO                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alteración del impulso respiratorio             | Quimiorreceptores centrales y periféricos    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo</li> <li>Hipoxia prolongada</li> <li>Alcalosis metabólica</li> </ul>                                                |
|                                                 | Neuronas respiratorias del tronco encefálico | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo</li> <li>Hipoxia prolongada</li> <li>Alcalosis metabólica</li> </ul>                                                |
| Defectos del sistema neuromuscular respiratorio | Médula y nervios periféricos                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Traumatismos cervicales altos</li> <li>Poliomielitis</li> <li>Enfermedad de la neurona motora</li> <li>Neuropatía periférica</li> </ul>                          |
|                                                 | Músculos respiratorios                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Miastenia gravis</li> <li>Distrofia muscular</li> <li>Miopatía crónica</li> </ul>                                                                                |
| Alteraciones del aparato respiratorio           | Pared torácica                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cifoescoliosis</li> <li>Fibrotórax</li> <li>Toracoplastia</li> <li>Espondilitis anquilosante</li> <li>Obesidad-hipoventilación</li> </ul>                        |
|                                                 | Vías respiratorias y pulmonares              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Estenosis laríngea y traqueal</li> <li>Apnea obstructiva del sueño</li> <li>Fibrosis quística</li> <li>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</li> </ul> |

Tabla 14.2. Síndromes de hipoventilación crónica.

Los procesos que presentan alteración del impulso respiratorio, defectos en el sistema neuromuscular, algunos trastornos de la pared torácica (obesidad) y la obstrucción de las vías respiratorias superiores producen aumento de la PaCO<sub>2</sub> con unos pulmones normales, debido a que hay disminución del volumen de ventilación por minuto y, por tanto, hipoventilación alveolar.

En el resto de los procesos que afectan a la pared torácica, las vías respiratorias bajas y los pulmones se puede causar aumento de la PaCO<sub>2</sub> a pesar de una ventilación por minuto normal, debido a la existencia de discordancia entre ventilación y perfusión. Sin embargo, con frecuencia, en la hipoventilación crónica se combinan varios mecanismos; así, en la EPOC, el aumento de la PaCO<sub>2</sub> se debe a la alteración de la mecánica ventilatoria y por la disminución del impulso ventilatorio central (que puede ser inherente o secundario a la alcalosis metabólica, debido al empleo de diuréticos o esteroides).

### Características clínicas y fisiológicas

Hay aumento de la PACO<sub>2</sub> (presión alveolar de CO<sub>2</sub>) y, por tanto, de la PaCO<sub>2</sub>. La **acidosis respiratoria** causa un incremento en la concentración de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en el plasma. El aumento de la PACO<sub>2</sub> produce una reducción de la PAO<sub>2</sub> y, por tanto, **hipoxemia**, que, si es grave, puede inducir la eritropoyesis y causar poliglobulia. La hipoxemia puede provocar vasoconstricción pulmonar e hipertensión pulmonar (Figura 14.1).

Las alteraciones de los gases arteriales se manifiestan típicamente durante el sueño por una reducción adicional del impulso respiratorio central. El aumento de la **hipercapnia nocturna** puede provocar vasodilatación cerebral y cefaleas matutinas; es posible que se altere también la calidad del sueño, lo que causa fatiga por las mañanas, somnolencia diurna, confusión mental y deterioro intelectual. La debilidad del diafragma provoca **ortopnea**.

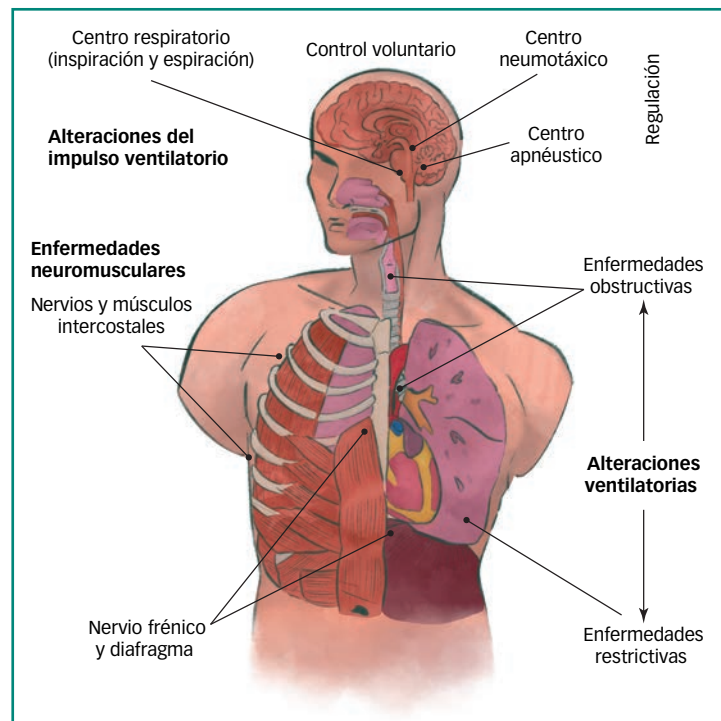
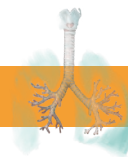


Figura 14.1. Fisiopatología de los trastornos de hipoventilación.

### Diagnóstico

Existen distintas pruebas para diferenciar el mecanismo causante de hipoventilación (Tabla 14.3).



|                                      | ESTÍMULO QUÍMICO | P0,1   | EMGD   | VVM    | PIM/PEM | FLUJOS-VOLÚMENES | GRADIENTE (A-A)O <sub>2</sub> |
|--------------------------------------|------------------|--------|--------|--------|---------|------------------|-------------------------------|
| Alteración del impulso respiratorio  | ↓                | ↓      | ↓      | Normal | Normal  | Normal           | Normal                        |
| Alteración del sistema neuromuscular | ↓                | ↓      | ↓      | ↓      | ↓       | Alterado         | Normal                        |
| Alteración del aparato ventilatorio  | ↓                | Normal | Normal | ↓      | Normal  | Alterado         | Alterado                      |

EMGD: EMG diafragmático; VVM: ventilación voluntaria máxima, PIM/PEM: presión inspiratoria máxima/ presión espiratoria máxima.

**Tabla 14.3.** Pruebas diagnósticas en las alteraciones de la ventilación.

## Determinación de respuesta a estímulos químicos

Consiste en hacer que el paciente respire de una bolsa de aire que contiene una concentración elevada de CO<sub>2</sub>. Lógicamente, en sujetos normales esto desencadena una respuesta de hiperventilación, pero en las alteraciones del impulso ventilatorio y en algunos de los defectos de sistema neuromuscular (trastornos cervicales altos, fundamentalmente) esta respuesta no aparece.

## Estímulo inspiratorio del primer 0,1 segundo tras la oclusión (P0,1)

El paciente respira voluntariamente a través de una boquilla que inesperadamente se ocluye. Con la oclusión, la respuesta normal del paciente es realizar una inspiración más brusca. En sujetos con alteración del impulso respiratorio y trastornos neuromusculares altos, está disminuido.

## EMG diafragmático

Puede ser anormal en las alteraciones del impulso respiratorio y en trastornos neuromusculares.

## Ventilación voluntaria máxima

La ventilación voluntaria máxima (VVM) consiste en hacer hiperventilar al sujeto durante 30 s. En los trastornos neuromusculares o con patología del aparato respiratorio, el paciente claudica y no consigue mantener tanto tiempo la hiperventilación. Por tanto, si es normal, el problema es central.

*Recordar*

- Una ventilación voluntaria máxima normal sugiere alteración del centro respiratorio con integridad de los sistemas neuromuscular y respiratorio.

## Presión inspiratoria y espiratoria máximas

Con la presión inspiratoria y espiratoria máximas (PIM/PEM) se hace una medición manométrica de la fuerza que genera el sujeto al inspirar o espirar contra una boquilla cerrada. Se altera en los trastornos neuromusculares.

## Espirometría

La medida de volúmenes pulmonares, resistencias, distensibilidad y gradiente alveoloarterial de oxígeno se alteran en los defectos del aparato

ventilatorio, pero no en los trastornos neuromusculares ni del impulso respiratorio. En general, el primer paso es descartar causas pulmonares, para lo que la historia clínica junto con pruebas de imagen y de función respiratoria suponen el primer escalón. Si no hay enfermedades pulmonares, se deben investigar las causas centrales y neuromusculares. En estas últimas se producen apneas centrales.

## Tratamiento

Debe incluir medidas dirigidas a la enfermedad subyacente y hacer hincapié en evitar los fármacos que deprimen el centro respiratorio (barbitúricos, benzodiacepinas, etc.). La mayoría de los pacientes con alteración del impulso respiratorio o enfermedad neuromuscular requieren ventilación mecánica con presión positiva intermitente **MIR 23-24, 127**. En muchos casos, es suficiente durante el sueño, al producir una mejoría clínica con una disminución de la PaCO<sub>2</sub> diurna; sin embargo, cuando la hipoventilación es grave, puede resultar precisa durante las 24 horas.

En los pacientes con disminución del impulso respiratorio pero sin alteraciones en las neuronas motoras inferiores, nervios frénicos y músculos respiratorios, puede ser útil el marcapasos diafragmático mediante un electrodo frénico. La hipoventilación relacionada con trastornos restrictivos de pared (cifoescoliosis) también puede tratarse con ventilación mecánica nocturna con presión positiva intermitente.

## Hipoventilación alveolar primaria

### Concepto

La hipoventilación alveolar primaria (HAP) es un trastorno de causa desconocida, caracterizado por hipercapnia e hipoxemia crónicas, conocido como síndrome de hipoventilación alveolar congénita o enfermedad de Ondina. Parece deberse a un defecto del sistema de control metabólico de la respiración. Es raro y en la mayoría de los casos se manifiesta en el período neonatal. Se ha identificado una alteración en el gen que codifica PHOX2b, factor transcripcional que interviene en el desarrollo neuronal.

### Clínica

Típicamente se desarrolla de forma insidiosa y, con frecuencia, se diagnostica cuando se origina una grave depresión respiratoria tras la administración de dosis usuales de anestésicos o sedantes. Conforme progresa se produce letargia, fatiga, somnolencia diurna, alteraciones del sueño y cefaleas matutinas. Durante el sueño, tienen un importante deterioro adicional de la ventilación con frecuentes episodios de apnea central.

## Diagnóstico

Hay acidosis respiratoria crónica, con aumento de  $\text{HCO}_3^-$ . Son capaces de hiperventilar voluntariamente o con el esfuerzo.

## Tratamiento

Algunos responden a los estimulantes de la respiración y al suplemento de oxígeno, pero la mayoría requiere ventilación mecánica. También se han descrito beneficios ocasionales con el marcapasos diafragmático.

### ■ Síndrome de obesidad-hipoventilación

Se diagnostica en presencia de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30,  $\text{pCO}_2$  diurna elevada y ausencia de otras causas de hipoventilación. La **obesidad** representa una sobrecarga mecánica para el aparato respiratorio, ya que el peso sobreañadido a la caja torácica y abdomen reduce la distensibilidad de la pared torácica y disminuye la CRF, sobre todo en decúbito.

La respiración con **volúmenes pulmonares bajos** hace que algunas vías respiratorias de las bases pulmonares estén cerradas durante la respiración corriente y se produzca hipoventilación en bases y aumento de la  $\text{D(A-a)O}_2$ .

En la mayoría de las personas con obesidad, el impulso central es suficiente para mantener una  $\text{PaCO}_2$  normal, pero algunas presentan hipercapnia e hipoxemia crónica. Cuando tienen también hipersomnia diurna, se conoce como síndrome de Pickwick (**Figura 14.2**). En el 90% de los pacientes se asocia a la apnea obstructiva del sueño.

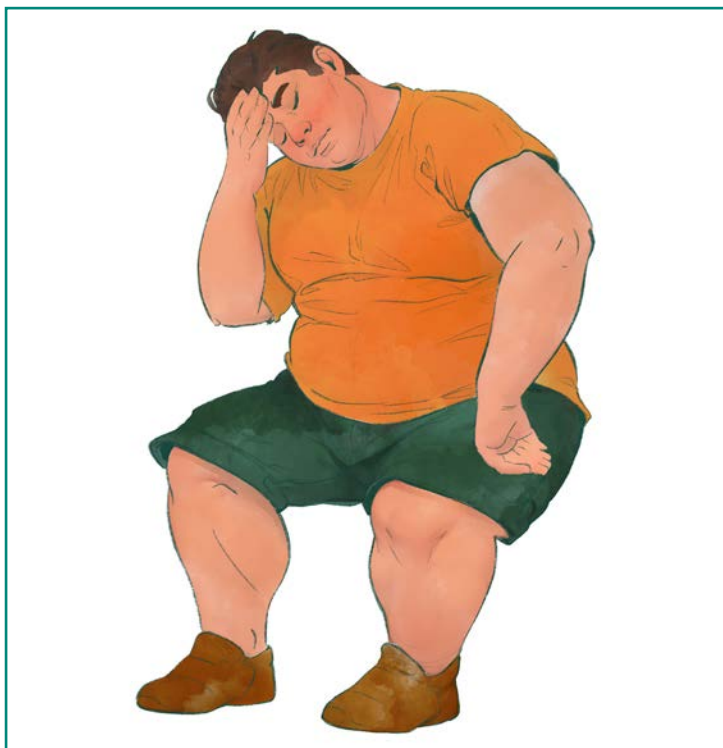


Figura 14.2. Síndrome de Pickwick.

En cuanto al tratamiento, es útil la pérdida de peso. Si hay síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) asociado, el tratamiento de elección es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

No hay evidencia de que la ventilación mecánica no invasiva nocturna con presión binivel sea superior a la CPAP, si bien hay acuerdo en utilizarla si no hay SAHS o si la CPAP no corrige la hipoventilación.

### ■ Trastornos neuromusculares respiratorios

#### Síndrome pospolio

Es una forma de **insuficiencia respiratoria crónica** que típicamente se desarrolla pasados 20-30 años desde la recuperación de la poliomielitis. Además de la historia previa de polio, los pacientes tienen debilidad de la musculatura respiratoria y muchos desarrollan cifoescoliosis.

La afectación respiratoria, aparte de ser por lo general precoz, puede ser la única manifestación de la enfermedad.

#### Enfermedad de la motoneurona

Es una **degeneración idiopática de las neuronas motoras del asta anterior**, que puede manifestarse como fallo respiratorio crónico, sobre todo cuando las neuronas motoras frénicas se involucran. La afectación de los músculos respiratorios en esta enfermedad suele ser una manifestación tardía de una enfermedad más generalizada (como ocurre en la miastenia *gravis* o distrofia muscular).

La enfermedad afecta típicamente a varones entre 50-70 años y se diferencia de la HAP por la presencia de debilidad muscular y atrofia, a menudo con fasciculaciones y espasticidad, siendo los test típicos de afectación neuromuscular. El curso es progresivo y el paciente suele fallecer a los 2-5 años del comienzo de la enfermedad por complicaciones respiratorias.

#### Parálisis unilateral del diafragma

Puede originarse por trauma del nervio frénico, inflamación, infiltración neoplásica, pero en muchos casos, es idiopática. Los pacientes están, a menudo, asintomáticos y no hipoventilan.

La **debilidad o parálisis bilateral del diafragma** puede ser por neuropatía frénica o por enfermedad intrínseca del diafragma, incluidas la distrofia muscular, la polimiositis y la deficiencia de maltasa ácida. Son características la ortopnea, el movimiento paradójico del abdomen en supino, el deterioro de los volúmenes pulmonares y de los gases arteriales en supino, el deterioro de la ventilación durante las maniobras de ventilación voluntaria máxima y la reducción de la presión inspiratoria máxima. La presión transdiafragmática está disminuida o ausente, así como también está disminuida la respuesta electromiográfica del diafragma.

El tratamiento de los procesos neuromusculares requiere ventilación asistida. En las lesiones de médula cervical alta donde están intactas las neuronas motoras inferiores frénicas y los nervios, puede indicarse el marcapasos frénico.



### 14.3. Síndromes de hiperventilación

La **hiperventilación alveolar** es la situación donde la  $\text{PaCO}_2$  es inferior a los valores establecidos como normales (35-45 mmHg). Las situaciones que se asocian con hiperventilación son:

- Hipoxemia de cualquier origen.
- Trastornos metabólicos: acidosis diabética, acidosis láctica, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.
- Enfermedades neurológicas y psicógenas: hiperventilación psicógena (por ansiedad) y tumores e infecciones del sistema nervioso central.
- Asociada con ingesta de fármacos: salicilatos, derivados de metilxantina, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos y progesterona.
- Otras situaciones, como sepsis, fiebre, dolor y embarazo.

#### ■ Clínica

El síntoma más frecuente es la **disnea**, ya que la hiperventilación se asocia a un aumento del impulso respiratorio, del esfuerzo muscular y del volumen minuto, pero no hay correlación entre el grado de disnea y la  $\text{PaCO}_2$ . La hipocapnia producida se asocia con un aumento de la  $\text{PAO}_2$  y  $\text{PaO}_2$ . Debido a la alcalosis producida, puede haber diversos síntomas neurológicos como mareos, síncope, convulsiones y trastornos visuales que se deben a la vasoconstricción cerebral.

A causa de la disminución de calcio libre en suero, puede presentar parestesias, tetania y espasmo carpopedal. Debido a la hipofosfatemia, es posible encontrar debilidad muscular. Cuando la alcalosis es grave, se pueden producir arritmias e isquemia cardíacas.

La alcalosis respiratoria primaria hace que el paciente pueda presentar respiración periódica y apnea central del sueño.

#### ■ Diagnóstico

Hay que descartar las enfermedades respiratorias crónicas (asma, hipertensión pulmonar) o las otras situaciones que pueden causar la hiperventilación (cetoacidosis diabética). Se necesitan **gasometrías seriadas** para confirmar la naturaleza crónica del proceso. Cuando se determina la gasometría arterial, es importante fijarse en la  $\text{D(A-a)O}_2$ , puesto que su aumento (normal hasta 15 mmHg) implica enfermedad primaria pulmonar. Si el bicarbonato está disminuido implica que la situación es crónica, ya que el riñón está tratando de compensar la alteración del pH.

La determinación de la  $\text{PCO}_2$  transcutánea durante el sueño es de importancia en los pacientes en los que se sospeche hiperventilación psicógena o de ansiedad, ya que, en estas situaciones, la  $\text{PCO}_2$  durante el sueño no es baja, dado que durante este período no se mantiene la hiperventilación. Las situaciones que con más frecuencia causan hiperventilación inexplicable son las enfermedades vasculares pulmonares, sobre todo el tromboembolismo recurrente o crónico y las situaciones de ansiedad.

Es curioso cómo los pacientes con hiperventilación psicógena presentan disnea, sobre todo al reposo, pero no durante los ejercicios suaves, y, además, tienen que suspirar con cierta frecuencia.

Suelen presentar síntomas como mareos, sudoración, palpitaciones y parestesias. Se acompaña de una  $\text{D(A-a)O}_2$  normal y la hiperventilación tiende a desa-

parecer durante el ejercicio. Sin embargo, los pacientes que hiperventilan por enfermedad vascular pulmonar tienen disnea de esfuerzo, mantienen la hiperventilación durante el esfuerzo y el gradiente alveoloarterial de  $\text{O}_2$  está elevado.

#### ■ Tratamiento

Es el de la enfermedad o causa subyacente. En algunos casos, cuando hay síntomas agudos como mareos, parestesias y otros, el paciente se puede beneficiar de la inhalación de una concentración baja de  $\text{CO}_2$ . Se han utilizado ejercicios respiratorios y de rehabilitación, identificación y eliminación de hábitos que perpetúan el proceso (bostezos, suspiros) y  $\beta$ -bloqueantes en casos en los que los temblores, la taquicardia y la sudoración sean prominentes.

### 14.4. Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad secundaria a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Se define por la presencia de alguno de los siguientes criterios:

- Presencia de un índice de apnea-hipopnea (IAH)  $\geq 15$  de predominio obstructivo.
- Presencia de un IAH  $\geq 5$  de predominio obstructivo asociado, al menos, con uno de los siguientes factores: somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, cansancio durante el día o alteración en la calidad de vida no justificada por otras causas.

Como en la definición hay un criterio en el que ya no es precisa la existencia de síntomas o signos para su diagnóstico, ya no es posible seguir considerando a la apnea obstructiva del sueño como un síndrome, por lo que a partir de ahora los denominamos AOS.

Una apnea consiste en la ausencia completa de flujo aéreo durante, al menos, 10 s. Se clasifica en:

- **Apnea obstructiva.** La más frecuente, el flujo cesa por una oclusión de la vía aérea superior a nivel de la orofaringe, por lo que hay movimientos toracoabdominales (esfuerzo muscular respiratorio) durante la apnea.
- **Apnea central.** El flujo aéreo cesa debido a una ausencia transitoria de impulso ventilatorio central y no hay, por tanto, movimientos toracoabdominales durante la apnea.
- **Apnea mixta.** Consiste en episodios centrales seguidos de un componente obstructivo (**Figura 14.3**).

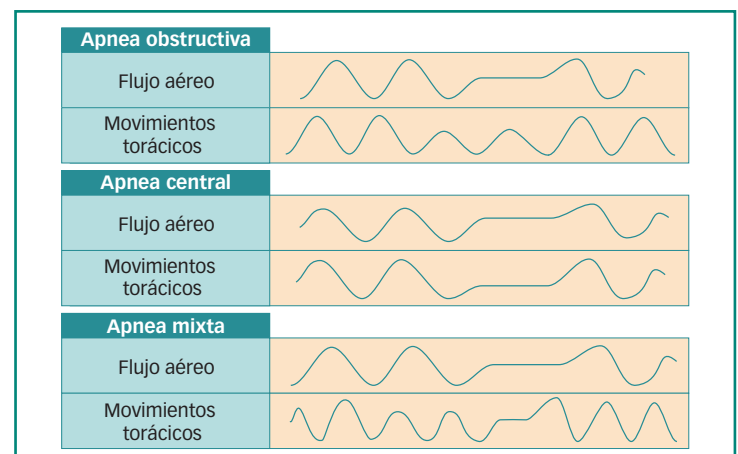


Figura 14.3. Tipos de apnea.



## Recuerda

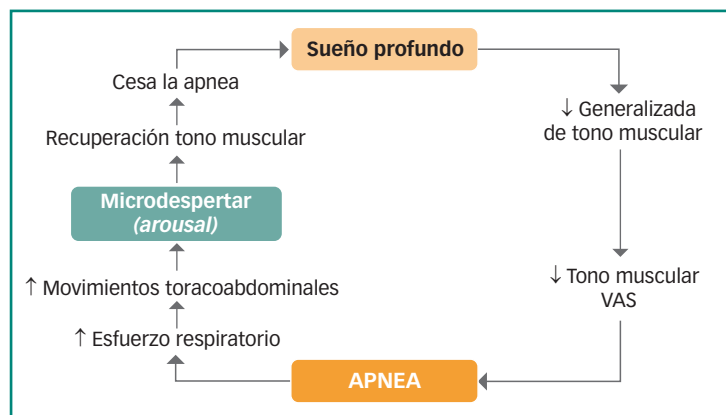
- Apnea central: cese del flujo aéreo y de los movimientos toracoabdominales.

Una **hipopnea** es una reducción discernible del flujo respiratorio (al menos del 30%) acompañada de una desaturación (al menos 3%) o un microdespertar en el electroencefalograma (EEG). El **índice apnea-hipopnea (IAH)** resulta de sumar el número de apneas e hipopneas en una noche y dividirlo entre el número de horas de sueño.

## Patogenia

El **colapso** se origina cuando la presión faríngea subatmosférica generada durante la inspiración excede a la fuerza generada por los músculos dilatadores y abductores de la vía aérea superior. A esta presión crítica de colapso de la vía superior contribuyen tanto factores anatómicos (macroglia, hipertrofia amigdal, obesidad) como funcionales (disminución del tono muscular durante el sueño profundo).

El evento fundamental es el movimiento posterior de la lengua y el paladar en aposición con la pared posterior de la faringe, con oclusión de la nasofaringe y orofaringe. Durante la apnea obstructiva se produce un aumento de los movimientos toracoabdominales, lo que conduce a un microdespertar (*arousal*), que finaliza la apnea al recuperar el tono muscular. Esto conduce a la fragmentación excesiva del sueño, con disminución de las fases III y IV (sueño profundo o sueño de onda lenta) y del sueño REM (**Figura 14.4**).



**Figura 14.4.** Patogenia de la apnea.

Como consecuencia de estos episodios repetidos de apneas o hipopneas nocturnas se produce hipoxia intermitente, cambios en la presión intratorácica y la ya mencionada fragmentación del sueño, que dan lugar a una serie de alteraciones (activación simpática, estado inflamatorio, estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, alteraciones endocrino-metabólicas y cambios hemodinámicos), que explican la variedad de efectos deletéreos del AOS.

## Recuerda

- En la apnea del sueño se produce fragmentación del sueño, con disminución del sueño de onda lenta o sueño profundo y del sueño REM.

## Clínica

Afecta hasta un 14% de la población adulta en España, con predominio en varones de edad media (obesidad), mujeres posmenopáusicas (causa desconocida, se cree que pueda deberse a alteraciones hormonales) y niños pequeños (hipertrofia de amígdalas y adenoides).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas y de conducta son consecuencia de los despertares transitorios breves recurrentes que terminan con cada apnea y fragmentan el sueño, y provocan una pérdida de sueño reparador de ondas lentas. Las manifestaciones cardiovasculares están relacionadas con los episodios recurrentes de desaturación nocturna.

El síntoma más común es la **somnolencia diurna excesiva**, que puede llegar a ser muy peligrosa e interferir con la vida (accidentes de automóvil). La somnolencia diurna se mide con la escala de Epworth; se considera significativa una puntuación mayor de 10 (**Tabla 14.4**). También pueden presentar deterioro intelectual y pérdida de memoria. El ronquido está presente durante años, antes de que se desarrollen los demás síntomas; es de carácter temporal, interrumpido periódicamente por los episodios de apnea. La terminación de cada episodio apneico se anuncia por un fuerte ronquido con movimientos del cuerpo. Incluso, a veces, el paciente se despierta del todo y se queja de disnea. Es frecuente la cefalea matutina, debido a la hipercapnia nocturna.

| PROBABILIDAD DE DORMIRSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0: nunca se ha dormido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1: baja probabilidad de dormirse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2: moderada probabilidad de dormirse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3: alta probabilidad de dormirse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sentado y leyendo</li> <li>Viendo la televisión</li> <li>Sentado, inactivo, en un sitio público (teatro, cine)</li> <li>En el coche, de copiloto, tras 1 h sin parar</li> <li>Acostado por la tarde si las circunstancias lo permiten</li> <li>Sentado hablando con alguien</li> <li>Sentado después de comer</li> <li>Conduciendo si se para unos minutos (atasco, semáforo)</li> </ul> |
| Se puntúa cada circunstancia de 0 a 3 y se suma el total. Patológico si > 10.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Tabla 14.4.** Escala de Epworth.

Las **arritmias cardíacas** son comunes. En la mayoría, hay bradicardia moderada de 30-50 lpm y elevación temporal de la presión arterial durante la apnea, seguida de taquicardia al reanudarse la respiración. Existen numerosos datos que relacionan el AOS con las enfermedades cardiovasculares, sobre todo, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares. Además, hay un empeoramiento de la función ventricular en los pacientes con cardiopatías subyacentes.

Durante los episodios de apnea hay **vasoconstricción pulmonar aguda**, pero la presión arterial pulmonar durante el día es típicamente normal. No parece que la hipoxemia nocturna aislada se asocie con fallo derecho. Un 10-15% de los pacientes, generalmente con obesidad, presentan hipercapnia crónica. La debilidad en el impulso respiratorio se atribuye a factores genéticos, a la hipoxemia crónica o a la fragmentación crónica del sueño. Se considera que estos pacientes muestran síndrome de hipoventilación-obesidad asociado.

El AOS eleva la presión arterial, especialmente en personas con desaturaciones nocturnas. Este aumento de presión aumenta el riesgo de eventos



cardiovasculares y de ictus. Se ha descrito asociación entre AOS y diabetes, enfermedad tromboembólica, deterioro cognitivo, mala calidad de vida y accidentabilidad, así como aumento en la incidencia y agresividad de algunas enfermedades neoplásicas (melanoma y cáncer de pulmón).

## ■ Diagnóstico

El método definitivo para confirmar el AOS es la polisomnografía nocturna ▶ **MIR 21-22, 25; MIR 13-14, 136**, que consiste en la medición durante el sueño de una serie de parámetros cardiorrespiratorios (flujo aéreo, movimientos toracoabdominales, saturación de O<sub>2</sub>, electrocardiograma, ronquido, posición corporal) y neurofisiológicos (electroencefalograma, electromiograma, electrooculograma).

Hay pruebas más simples, como la poligrafía cardiorrespiratoria (estudio sin variables neurofisiológicas), que han sido suficientemente validadas y constituyen hoy día el método diagnóstico de elección; la polisomnografía completa se reserva para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas moderada-graves, patología cardiovascular inestable, sospecha de otros trastornos del sueño que puedan ser la causa de los síntomas o coexistir con AOS y los pacientes con trastorno ansioso-depresivo o insomnio.

## ■ Tratamiento

### Medidas generales

Las medidas generales van encaminadas a controlar los factores predisponentes:

- Mejorar la respiración nasal: esta medida disminuye la presión subatmosférica inspiratoria.
- Reducir el peso: aumenta el calibre de la vía aérea.
- Evitar el alcohol y el uso de medicamentos hipnóticos o sedantes: disminuyen el tono muscular.

Estas medidas deben adoptarse en todos los pacientes con AOS

▶ **MIR 21-22, 134; MIR 12-13, 53**.

### Presión positiva continua en la vía aérea

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*), aplicada mediante mascarilla nasal, genera una presión positiva continua en la vía aérea superior e impide su colapso.

Mejora la respiración durante el sueño, la calidad del sueño, la somnolencia diurna, el estado de alerta, las alteraciones neuropsicológicas, la calidad de vida y reduce la presión arterial.

Es el tratamiento de elección y está indicado en pacientes con AOS moderada-grave (IAH  $\geq 15$ ) y sintomático (somnolencia diurna excesiva (Epworth  $> 10$ ), ronquido intenso, episodios de asfixia nocturna, insomnio, cefalea matutina, nicturia, deterioro del rendimiento laboral o académico, repercusión social o cansancio durante el día) o con hipertensión arterial, especialmente si es resistente.

En pacientes con AOS que no cumplan los mencionados criterios para indicar CPAP se deben valorar tratamientos alternativos de forma individualizada (dispositivos de avance mandibular [DAM], tratamiento posicional, cirugía, etc.). En pacientes muy sintomáticos con IAH 5-15 se puede valorar, de manera excepcional, un ensayo terapéutico con CPAP después de haber descartado otras causas de somnolencia excesiva.

### Dispositivos de avance mandibular

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) son dispositivos orales de reposicionamiento mandibular que actúan desplazando hacia adelante la mandíbula inferior y la lengua ensanchando la vía aérea faríngea. Mejoran la respiración durante el sueño y la somnolencia diurna. Se consideran el tratamiento alternativo a la CPAP en aquellos pacientes que no la toleran o no es eficaz, y en pacientes con AOS leve-moderado sin indicación de CPAP con síntomas menores o ronquido importante.

### Fármacos

**No existe en la actualidad ningún tratamiento farmacológico aprobado** para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, un estudio recientemente, aleatorizado y comparado con placebo en un número escaso de pacientes con AOS y en una sola noche demostró una reducción significativa en el IAH con la asociación de atomoxetina y oxibutinina (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y un anticolinérgico, respectivamente).

El mecanismo de acción es un incremento en el tono del músculo genio-gloso, dilatador de la vía aérea superior, tono que depende de actividad adrenérgica en el sueño no-REM, mientras que en la fase REM el estímulo colinérgico induce atonía. El empleo de cada fármaco por separado no fue eficaz. Aunque este hallazgo es prometedor, es prematuro indicar este tratamiento en pacientes con AOS hasta disponer de más estudios. Además, por su mecanismo de acción, la atomoxetina aumenta la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que en pacientes hipertensos o con enfermedades cardíacas, ambas frecuentes en pacientes con AOS, estaría contraindicado.

### Tratamiento quirúrgico

Actualmente y en el ámbito de la medicina personalizada, se pueden ofrecer diferentes técnicas quirúrgicas en función de los hallazgos de la exploración y de la técnica conocida como DISE (endoscopia de sueño inducido por fármacos, *drug-induced sleep endoscopy*), que permite identificar con precisión cómo y a qué nivel se produce la obstrucción de la vía aérea superior y, de esta forma, dar una solución adaptada a cada caso.

En función de ello, las técnicas quirúrgicas disponibles son uvulopalatofaringoplastia, faringoplastia lateral de expansión, radiofrecuencia de base de lengua, suspensión hioidea, avance geniogloso, epiglotectomía o supraglotoplastia. No es infrecuente que un paciente presente obstrucción a varios niveles, por lo que se plantea cirugía multinivel. En general, están indicadas en pacientes que no toleran o rechazan CPAP, como alternativo o complemento al DAM. La cirugía nasal (septoplastia, turbinoplastia) está indicada en pacientes con mala respiración nasal que toleran mal la CPAP con el fin de mejorar la tolerancia a este tratamiento, pues la cirugía nasal por sí sola no reduce el IAH.

Otras opciones son:

- **Adenoamigdalectomía.** Tratamiento de elección de AOS en niños.
- **Osteotomía maxilomandibular.** Técnica quirúrgica de adelantamiento bimaxilar. Indicada como tratamiento quirúrgico inicial de la AOS en pacientes con AOS grave con IAH > 65 y/o colapso concéntrico en la DISE y/o alteraciones dentofaciales graves (retrognatia/micrognatia).
- **Traqueostomía.** Es curativa en todos los casos. No obstante, dada la morbilidad asociada, raramente se utiliza en la actualidad, aunque se debe considerar en los casos de SAHS muy graves que no respondan a ningún otro tratamiento.
- **Cirugía bariátrica.** Indicada en pacientes con obesidad mórbida, en los que puede ser curativa.

## Otros tratamientos

Otros tratamientos para la apnea obstructiva del sueño son:

- **Terapia posicional.** Técnicas que evitan que el paciente adopte la posición supina para dormir. Indicadas en pacientes con episodios respiratorios exclusiva o predominantemente en supino o con un IAH < 15/h en otras posiciones.
- **Terapia miofuncional.** Consiste en una terapia basada en ejercicios que aumentan el tono y la fuerza muscular de la musculatura orofaríngea. Indicada en pacientes no obesos con AOS leve-moderada sin indicación de CPAP o como tratamiento concomitante para mejorar la eficacia y tolerancia de la CPAP o del DAM.
- **Estimulación eléctrica del músculo geniogloso.** La actividad del músculo geniogloso es el factor fundamental para mantener la permeabilidad de la vía aérea durante el sueño. Se ha diseñado un estimulador implantable del músculo geniogloso, al que se le puede incorporar un sensor que detecta la contracción diafragmática, de manera que al iniciarse esta aumentaría la contracción del geniogloso y prevendría el colapso de la vía aérea superior durante la inspiración. Su indicación sería en pacientes con AOS moderado-grave que no toleren la CPAP con colapso concéntrico en DISE.

## 14.5. Apnea central del sueño

En este trastorno hay un fallo transitorio del estímulo central dirigido a los músculos de la respiración.

### ■ Patogenia

Hay distintos mecanismos que originan la apnea central. De forma práctica se pueden separar en los asociados a hipercapnia diurna y los asociados a normocapnia diurna:

- **Con hipercapnia diurna. Se producen por defectos en el sistema de control metabólico o de los músculos respiratorios.** En el primer caso, una más baja sensibilidad o una menor respuesta del centro respiratorio provoca la apnea central, mientras que las alteraciones en los músculos respiratorios, que pueden ser compensadas por el llamado "efecto vigilia" (conjunto de estímulos que el estado de vigilia ejerce sobre la actividad neuronal general y sobre la ventilación en particular) desaparece y se provocan apneas centrales.
- **Sin hipercapnia diurna. En este caso las apneas centrales ocurren por fluctuación transitoria o inestabilidad del impulso respiratorio.** Es la apnea central más frecuente. Ocurre típicamente durante el inicio

del sueño. De la misma forma que la hipercapnia estimula la ventilación, la hipocapnia la inhibe, existiendo el llamado umbral apneico, nivel de  $pCO_2$  por debajo del cual la respiración se interrumpe. Al inicio del sueño, el **umbral apneico** es más alto que en vigilia, de manera que descensos ligeros en la  $PCO_2$  provocan una apnea. Durante la vigilia o durante el sueño de ondas lentas el umbral apneico se estabiliza, por lo que la  $PCO_2$  se mantiene estable con pequeñas oscilaciones.

Una variante de apneas sin hipercapnia es la llamada **respiración de Cheyne-Stokes**, en la que la ventilación crece y decrece periódicamente y provoca períodos de hiperventilación alternados con otros de apnea. Se produce típicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, en los que el enlentecimiento en la circulación sanguínea prolonga el tiempo entre las alteraciones de los gases en sangre y su detección por los receptores centrales. Su presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca empeora el pronóstico.

En la **Tabla 14.5** se exponen las causas de apneas centrales.

|                        |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CON HIPERCAPNIA DIURNA | Alteración centros respiratorios                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Primaria (sdr. de Ondina)</li> <li>• Secundaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalitis</li> <li>- Lesión vascular</li> <li>- Apnea central idiopática</li> <li>- Poliomiélitis bulbar</li> <li>- Fármacos (opiáceos)</li> <li>- Malformación de Arnold-Chiari</li> </ul> </li> </ul> |
|                        | Debilidad músculos respiratorios                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatías</li> <li>• Distrofia miotónica</li> <li>• Enfermedad de motoneurona</li> <li>• Parálisis diafragmática</li> <li>• Sdr. pospolio</li> </ul>                                                                                                                                                                                |
| SIN HIPERCAPNIA DIURNA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictus</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Altitud</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Tabla 14.5.** Síndrome de apnea del sueño (SAS) central.

### ■ Clínica

Cuando el origen es el defecto del sistema de control metabólico o el neuromuscular, el cuadro tiene las características de la hipoventilación alveolar crónica (retención de  $CO_2$ , hipoxemia y poliglobulia, hipertensión pulmonar, etc.), así como cefalea e hipersomnolencia diurna como consecuencia de la agravación nocturna y de la fragmentación del sueño.

En contraste, los pacientes con inestabilidad transitoria del impulso sin hipercapnia diurna pueden estar completamente asintomáticos o presentar alteraciones del sueño como despertares nocturnos, sueño no reparador, insomnio y somnolencia diurna, en general de menor intensidad que en los pacientes con SAHS. De igual manera, el ronquido es de menor intensidad y frecuencia.

### ■ Diagnóstico

Se precisa polisomnografía. Idealmente, se debe acompañar de medida de la presión esofágica, pues muchas apneas centrales son, en realidad, apneas obstructivas no detectadas (en personas con obesidad, las bandas toracoabdominales pueden no detectar los movimientos respiratorios).



Como se ha expuesto, la medición de la  $\text{PaCO}_2$  sirve para discernir si lo que falla es el control metabólico (elevada y crece en el sueño) o si se debe a fluctuación en el impulso (normal o baja). Se considera SAHS central si más del 50% de las apneas son centrales y se acompañan de síntomas.

## ■ Tratamiento

La primera medida en todos los casos será siempre optimizar el tratamiento de la enfermedad de base ► **MIR 23-24, 122**. En los pacientes con defecto en el sistema de control respiratorio metabólico o enfermedad neuromuscular, que cursan con hipercapnia diurna, el tratamiento consiste en la ventilación mecánica no invasiva nocturna. El manejo de los pacientes con apnea central por inestabilidad del impulso ventilatorio (no hipercápnicos) no está claramente establecido.

En pacientes sintomáticos se puede emplear oxígeno nocturno, acetazolamida y CPAP, siempre tras confirmar con estudio de sueño su eficacia. Si con estas medidas no se consigue mejoría, se debe valorar la ventilación no invasiva nocturna.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes existe una modalidad de ventilación no invasiva nocturna llamada **servoventilación**, que consiste en un ventilador provisto de un algoritmo capaz de proporcionar la asistencia ventilatoria variable en función del esfuerzo del paciente. Está indicada en aquellos casos en los que las medidas mencionadas no sean eficaces y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEV1) sea mayor del 45%, pues un ensayo clínico aleatorizado encontró que en pacientes con  $\text{FEV1} < 45\%$  el tratamiento con servoventilador se asoció a un aumento en la mortalidad.



## Casos clínicos

Hombre de 71 años, camarero jubilado, no fumador, que consulta por ronquidos nocturnos. El paciente tiene un índice de masa corporal de  $31,5 \text{ kg/m}^2$  y refiere ligera somnolencia diurna posprandial (escala de somnolencia de Epworth de 3) sin otros síntomas, signos o antecedentes clínicos relevantes. El índice de apnea-hipopnea obtenido en la polisomnografía fue de 18. Con estos datos, ¿cuál es la medida a adoptar más adecuada en este paciente?

- 1) Medidas higiénico-dietéticas y control evolutivo.
- 2) Uvulopalatofaringoplastia.
- 3) CPAP (Presión Positiva Continua en la Vía Aérea) nasal.
- 4) Ventilación mecánica no invasiva.

RC: 1



# Trasplante de pulmón

## Orientación MIR

Tema muy poco importante; tan solo hay que centrarse en los conceptos clave.

## Preguntas MIR

► No hay preguntas MIR representativas.

## Conceptos clave

- La indicación más frecuente de trasplante son las enfermedades Intersticiales.
- La infección bacteriana es la más común en el posoperatorio inmediato.
- El rechazo crónico del trasplante se manifiesta como una bronquiolitis obliterante.
- La causa más habitual de mortalidad durante el primer año son las infecciones y, a partir de este período, es el rechazo crónico.

## 15.1. Introducción

El trasplante de pulmón (TP) (Figura 15.1) es una opción terapéutica aplicable a pacientes seleccionados que padezcan cualquier enfermedad respiratoria crónica no neoplásica, grave e irreversible. El objetivo fundamental del TP es alargar la vida, mejorar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida.

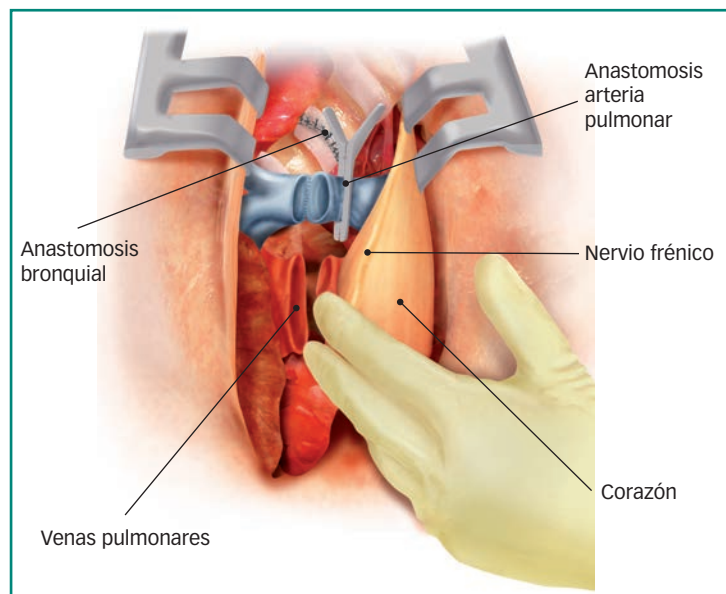


Figura 15.1. Trasplante pulmonar.

## 15.2. Indicaciones y contraindicaciones

Las enfermedades susceptibles de tratarse con TP abarcan prácticamente toda la patología neumológica. En la actualidad, la indicación más frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial, seguida por EPOC, la fibrosis quística, el enfisema por déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina y la hipertensión pulmonar primaria.

El TP se debe considerar cuando se hayan agotado todas las demás opciones terapéuticas y la expectativa de vida tras el trasplante supere a la de la enfermedad. Sin embargo, en muchos pacientes el objetivo primario del TP es mejorar la calidad de vida, aunque la mejora en supervivencia pueda ser marginal.

Las indicaciones para las enfermedades más frecuentes se recogen en la Tabla 15.1.

La mayoría de los centros sitúan en 65 años el límite de edad para practicar un trasplante pulmonar, aunque la tendencia actual es considerar este límite de edad como condición relativa para rechazar a un paciente para trasplante.

Otro tanto ocurre con la infección por VIH o por los virus de las hepatitis B y C, pues con las terapias actuales, si la infección está controlada, se podría proceder a un trasplante pulmonar con buenos resultados. Las contraindicaciones típicas para el TP se recogen en la Tabla 15.2.

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EPOC/DÉFICIT DE A1-ANTITRIPSINA</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración</li> <li>- Índice BODE &gt; 5</li> <li>  &gt; FEV<sub>1</sub> &lt; 25%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>FIBROSIS PULMONAR</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración: evidencia radiológica o histológica de neumonía intersticial usual (NIU)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>FIBROSIS QUÍSTICA</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración:</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &lt; 30%</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &lt; 50% y descenso rápido</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &lt; 40% y una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Exacerbación que requiera ingreso en UCI</li> <li>Incremento en el número de exacerbaciones que requieran antibióticos</li> <li>Neumotórax recurrente o refractario</li> <li>Hemoptisis recurrente o no controlada con embolizaciones</li> <li>Desnutrición incontrolable debido a infección bronquial crónica</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valoración:</li> <li>- Pacientes que no pueden alcanzar bajo riesgo a pesar de tratamiento agresivo 6 meses.</li> <li>- Enfermedad rápidamente progresiva</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabla 15.1. Criterios para la indicación de trasplante de pulmón.

| CONTRAINDICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Infección por VIH</li> <li>Antigenemia para hepatitis B crónica</li> <li>Infección crónica activa por hepatitis C</li> <li>Tumor maligno con periodo libre de enfermedad inferior a 5 años</li> <li>Tabaquismo activo</li> <li>Abuso o dependencia de alcohol o drogas</li> <li>Proceso infeccioso no controlable</li> <li>Índice de masa corporal &lt; 17 o &gt; 30</li> <li>Falta de cumplimentación reiterada del tratamiento médico prescrito</li> <li>Enfermedad significativa de cualquier otro órgano vital distinto al pulmón</li> <li>Carencia de un entorno familiar y social adecuado que garantice el cumplimiento terapéutico</li> </ul> |

Tabla 15.2. Contraindicaciones para el trasplante de pulmón.

### Elección del tipo de trasplante

El TP puede ser unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar. Actualmente, más de la mitad de los que se realizan son bipulmonares. El cardiopulmonar supone menos del 5% de total.

El tipo de trasplante indicado depende de la enfermedad pulmonar del receptor y de la conveniencia o no de dejar uno de los pulmones.

El **TP bipulmonar** es necesario cuando el paciente que va a ser trasplantado tiene pulmones con focos infecciosos (bronquiectasias, fibrosis quística).

El **cardiopulmonar** es necesario para el síndrome de Eisenmenger con alteraciones complejas que no puedan repararse junto con un TP, o en el caso de enfermedad pulmonar y cardíaca concomitante. No es necesario el trasplante cardiopulmonar cuando existe *cor pulmonale*, porque la función ventricular derecha se recuperará cuando el TP normalice la poscarga vascular pulmonar.

En la EPOC y en el enfisema por déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina hay evidencia de una mayor supervivencia con **TP bipulmonar** frente al unipulmonar, pero no hay datos concluyentes para otras enfermedades; si bien cada vez se indica con mayor frecuencia en fibrosis pulmonar y en hipertensión pulmonar primaria.



En la actualidad la causa más frecuente de TP pulmonar son las enfermedades pulmonares intersticiales, y del TP cardiopulmonar, la hipertensión pulmonar primaria.

El trasplante de un lóbulo de donante sano tiene un papel limitado en el TP de adulto; se ha realizado, sobre todo, en adolescentes y adultos jóvenes con fibrosis quística y los resultados son comparables al TP con órgano procedente de cadáver.

### 15.3. Manejo postrasplante

Tras el TP se requiere tratamiento inmunodepresor de por vida y profilaxis contra algunos patógenos (*Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, hongos) durante largos períodos de tiempo.

El **tratamiento inmunosupresor** consiste en la combinación de tres o cuatro de los siguientes fármacos: corticoides, inhibidores de la síntesis de nucleótidos (azatioprina, micofenolato de mofetilo), inhibidores de calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus), anticuerpos antilinfocitarios (anti-OKT3) o anticuerpos monoclonales antiinterleucina 2 (daclizumab, basiliximab).

#### ■ Resultados

En general, la supervivencia tras el TP se estima en un 70% el primer año y en un 45-50% a los 5 años.

Entre las causas que llevan al trasplante, la enfermedad en la que se consigue mayor supervivencia a los 5 años es la fibrosis quística, y las que menor supervivencia presentan son la fibrosis pulmonar idiopática y EPOC.

La edad del receptor también influye, siendo mejor la supervivencia en pacientes jóvenes y peor por encima de los 60 años. La primera causa de muerte durante el primer año son las infecciones y, tras el primer año, el rechazo crónico.

#### ■ Complicaciones

##### Disfunción primaria del injerto

También llamada **respuesta a la implantación y edema de reperfusión**. Consiste en un daño pulmonar agudo que aparece en las primeras 72 h tras el trasplante y cursa con infiltrado pulmonar difuso e hipoxemia.

Es necesario realizar diagnóstico diferencial con neumonía nosocomial, obstrucción venosa pulmonar y rechazo hiperagudo. Su gravedad es variable. Requiere tratamiento de soporte, incluso óxido nítrico inhalado y oxigenación por membrana extracorpórea en los casos graves. La mayoría se

recupera, pero los casos graves son una causa frecuente de mortalidad temprana.

##### Complicaciones de la vía aérea

En un 4-20% de los casos aparecen complicaciones de la vía aérea como dehiscencia de suturas, estenosis y broncomalacia. Se suelen resolver con tratamiento broncoscópico, que puede incluir desbridamiento, dilatación, resección con láser y colocación de prótesis endobronquial.

##### Rechazo

- **Agudo.** Es una respuesta inmunológica caracterizada por inflamación linfocitaria arteriolar y bronquiolar. Con los regímenes actuales de inmunosupresión, el 50% de los pacientes presentará, al menos, un episodio durante el primer año, aunque es más frecuente en los 3 primeros meses. Puede ser clínicamente silente o manifestarse con síntomas como tos, fiebre, disnea, hipoxemia y crepitantes. En más de la mitad de los casos aparecen infiltrados pulmonares difusos y deterioro de la función pulmonar. El diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia transbronquial (sensibilidad del 70%). El tratamiento consiste en ciclos cortos con altas dosis de corticoides y ajustar el tratamiento inmunosupresor. La respuesta al tratamiento suele ser favorable en la mayoría de los casos.
- **Crónico.** Es la principal causa de muerte tardía. Su prevalencia a los 5 años del trasplante es del 50%. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son los episodios previos de rechazo agudo, neumonitis por citomegalovirus, bronquiolitis linfocitaria y falta de cumplimentación del tratamiento inmunosupresor. En la mayoría de los casos aparece a partir del primer año. Se trata de una bronquiolitis obliterante y se manifiesta como una obstrucción progresiva al flujo aéreo. El diagnóstico se basa en una progresiva disminución del FEV1 ( $\geq 20\%$ ), aunque en la mayoría de los pacientes se detecta en fase asintomática al observar una disminución del FEF25-75%. Ningún tratamiento ha demostrado eficacia.

##### Infecciones

Son la primera causa de mortalidad durante el primer año. Las infecciones más frecuentes son:

- **Bronquitis aguda y neumonía.** Pueden ocurrir en cualquier momento, pero tienen lugar en casi todos los pacientes durante el período posoperatorio. Más tardíamente son también frecuentes los episodios de bronquitis, sobre todo, en pacientes que desarrollan bronquiolitis obliterante, debido a *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- **Neumonía por citomegalovirus.** Es la infección vírica más frecuente, aunque en la actualidad, con las pautas de profilaxis, su incidencia es del 15%. La mayoría aparece en los 6 primeros meses. Desde el punto de vista clínico, puede ser muy similar al rechazo agudo. Se trata con ganciclovir.
- **Aspergillus.** Es la infección por hongos más frecuente y tiene una elevada mortalidad.

## Bibliografía

- ⊙ Baron RM, Bartlett JG. Bronquiectasias y absceso pulmonar. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The Body-Mass Index, Airflow obstruction, Dysnea and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005.
- ⊙ Celli BR. Apoyo ventilatorio mecánico. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Combes A, Hajage D, Capellier G, *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1965-1975.
- ⊙ Cordovilla Pérez R, Bollo de Miguel E, Perez Núñez A, *et al.* Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:368-377.
- ⊙ Douglas NJ. Apnea obstructiva del sueño. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Ferrer Monreal M, Roca Torrent J. Ventilación artificial. En: Ausina Ruiz V, Carmena Rodríguez R, Carreres Molas A, *et al.* Medicina Interna. Elsevier España, 2009;739-742.
- ⊙ Fraser RG, Paré P. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 4ª ed. Editorial Panamericana, 2002.
- ⊙ Fuhlbrigge AL, Choi AMK. Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias. Capítulo 307, en Harrison. Principios de Medicina Interna. 19.ª ed. McGraw-Hill, 2016.
- ⊙ Gerke AK, Hunninghake GW. Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con esinofilia. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- ⊙ Guérin C, Reignier J, Richard JC *et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159-2168.
- ⊙ Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.0. 2018. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
- ⊙ Haro Estarriol M, Vizcaya Sánchez M, Jiménez López J, *et al.* Etiología de la hemoptisis: análisis prospectivo de 752 casos. *Rev Clin Esp.* 2001;201(12):696-700.
- ⊙ Hooper C, Gary Lee YC, Maskell N, *et al.* Investigation of a unilateral pleural effusion in adults. British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(supl 2):ii4-ii17.
- ⊙ Horn L, Pao W, Johnson DH. Neoplasias del pulmón. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ GEMA 4.4: Guía española para el manejo del asma. [Internet] Luzán; 2019.
- ⊙ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-352.
- ⊙ Kiely DG, Elliot CA, Sabroe I, *et al.* Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *BMJ.* 2013;346:f2028.
- ⊙ King TE. Enfermedades pulmonares intersticiales. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Kritek P, Fanta C. Tos y hemoptisis. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Light RW. Trastornos de la pleura y del mediastino. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Longo DL. Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ Lloberes P, Durán Cantolla J, Martínez García MA, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:143-156.
- ⊙ MacDuff A, Arnold A, Harvey J, *et al.* Management of Spontaneous Pneumothorax. British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 (supl 2):ii18-ii31.
- ⊙ Martin R, Cowie MR, Woehrle H, *et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095-1105
- ⊙ Matilla González, JM. Clínicas Respiratorias SEPAR. Monografía 4. Cáncer de pulmón. Editorial Respira. 2016.
- ⊙ McConville JF, Solway J. Trastornos de la ventilación. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.ª ed. 2020.
- ⊙ McLeod J, French EB, Munro JF. Introducción a la exploración clínica. Editorial AC, 1981.
- ⊙ Mellado M, Pijoan JI, Jiménez D, *et al.* Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:2440-2448.
- ⊙ Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G *et al.* Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-1411.
- ⊙ NCCN Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer (version 2) (2014). <http://www.nccn.org>
- ⊙ NCCN Guidelines. Small-cell lung cancer (version 3) (2017).
- ⊙ NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer (version 5) (2017).
- ⊙ Papazian L, Forel JM, Gacouin A, *et al.* Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107-1116.
- ⊙ Pérez Pallarés J (coord.). Manual SEPAR de procedimientos 33: Eco-grafía torácica. Volumen 1. RESPIRA-Fundación Española del Pulmón SEPAR, 2017.





- ⊙ Pérez Pallarés, J (coord.). Manual SEPAR de procedimientos 33: Ecografía torácica. Volumen 2. RESPIRA-Fundación Española del Pulmón. SEPAR, 2017.
- ⊙ Raghu G, Collard HR, Egan JI, *et al.* An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
- ⊙ Reed JC. Radiología torácica. Barcelona. Ediciones Doyma, 1988.
- ⊙ Rich S. Hipertensión pulmonar. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.<sup>a</sup> ed. 2020.
- ⊙ Richeldi L, du Bois RM, *et al.* Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370:2071-2082.
- ⊙ Román A, Usseti P, Solé A, *et al.* Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(6):303-309.
- ⊙ Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, *et al.* Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(9):454-465.
- ⊙ Schwartzstein RM. Disnea. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.<sup>a</sup> ed. 2020.
- ⊙ Stein PD, Matta F, Lawrence FR, *et al.* Inferior Vena Cava Filters in Patients with Recurrent Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2019;132(1):88-92.
- ⊙ The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
- ⊙ Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
- ⊙ Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, *et al.* The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-2013.
- ⊙ Travis WD, Costabel U, Hansell DM, *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-748.
- ⊙ Trulock EP. Trasplante pulmonar. En: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20.<sup>a</sup> ed. 2020.
- ⊙ Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, *et al.* Consenso nacional para el diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(12):534-547.
- ⊙ Vendrel M, de Gracia J, Oliveira C, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(11):629-640.
- ⊙ Villena Garrido V, Cases Viedma E, *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:235-249.
- ⊙ Weill D, Benden C, Corris PA, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1-15.
- ⊙ Winfried Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, *et al.* Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49:1600959.
- ⊙ Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, *et al.* Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:343-353.

En la realización de este manual han intervenido:

**Coordinación del proyecto multidisciplinar:**

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

**Coordinación editorial:**

Sonia Clavería Irazo

**Edición:**

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

**Corrección:**

Mercedes Sacristán Soletto y Equipo CTO

**Ilustración de cubierta:**

Txema Martínez Ávila

**Ilustración de interior:**

Marisa Esteban Graciá

**Diseño de interiores:**

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

**Algoritmos y otros gráficos:**

Victoria Rivas Guerra

**Maquetación e impresión:**

Cañizares Artes Gráficas

**Material digital:**

**Adaptación digital:**

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

**Equipo multimedia:**

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

**Agradecimientos:**

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco